

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

Année 1934 — N° 33

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ALGER

Sur l'Antagonisme Fonctionnel entre les Hormones Ovariennes

Mécanisme de l'avortement folliculinique

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 1934

par

RAYNAUD Robert

Interne lauréat des Hôpitaux

Préparateur de Physiologie à la Faculté de Médecine

Né le 13 Mai 1908 à Béziers (Hérault)

MEMBRES DU JURY

M. COURRIER, Professeur (Histologie et Embryologie)...	Président
M. AUBRY, Professeur de Clinique Médicale	Juges
M. BENHAMOU, Agrégé (Médecine)	
M. LACROIX, Agrégé (Médecine)	

ALGER
IMPRIMERIE MINERVA
5, Rue Clauzel, 5
1934

Sur l'Antagonisme Fonctionnel
entre les Hormones Ovariennes



Digitized by the Internet Archive
in 2026

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ALGER

Sur l'Antagonisme Fonctionnel entre les Hormones Ovariennes

Mécanisme de l'avortement folliculinique

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 1934

par

RAYNAUD Robert

Interne lauréat des Hôpitaux
Préparateur de Physiologie à la Faculté de Médecine
Né le 13 Mai 1908 à Béziers (Hérault)

MEMBRES DU JURY

M. COURRIER, Professeur (Histologie et Embryologie)...	Président
M. AUBRY, Professeur de Clinique Médicale	Juges
M. BENHAMOU, Agrégé (Médecine)	
M. LACROIX, Agrégé (Médecine)	

ALGER
IMPRIMERIE MINERVA
5, Rue Clauzel, 5
1934

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN
DOYEN HONORAIRE
ASSESEUR

MM. LEBLANC (*, **, I. ☉).
HERAIL (*, I. ☉).
GILLOT (I. ☉).

PROFESSEURS

Clinique ophtalmologique
Clinique médicale et Hygiène infantile ...
Clinique des maladies des pays chauds, des
maladies syphilitiques et cutanées
Clinique chirurgicale
Clinique obstétricale et puériculture du 1^{er}
âge
Clinique chirurgicale infantile et d'ortho-
pédie
Clinique médicale
Histologie et embryologie
Anatomie pathologique
Chimie biologique et médicale
Hygiène, hydrologie et climatologie
Physiologie
Pharmacie
Médecine légale
Anatomie
Microbiologie et cryptogamie
Physique médicale
Anatomie médico-chirurgicale et médecine
opératoire
Parasitologie et zoologie médicale
Chimie générale pharmaceutique et toxi-
cologie
Botanique et matière médicale
Pathologie générale et Clinique psychia-
trique
Thérapeutique

MM. N...
GILLOT (I. ☉).
RAYNAUD (*, **, I. ☉).
COSTANTINI (*, **, I. ☉).
LAFFONT (*, **, I. ☉).
LOMBARD (*, **, I. ☉).
AUBRY (*, **, I. ☉).
WEBER (*, **, I. ☉).
POUJOL (I. ☉).
MAILLARD (*, I. ☉).
N...
TOURNADE (O. *, **, I. ☉).
MUSSO (I. ☉).
GIRAUD (O. *, **, I. ☉).
LEBLANC (*, **, I. ☉).
PINOY (*, I. ☉).
PORTES (*, **, I. ☉).
CABANES (*, **, I. ☉).
SENEVET (**, A. ☉).
WUNSCHENDORFF (I. ☉).
FOURMENT (A. ☉, ☉).
POROT (A. ☉).
LEBON (*, **, A. ☉).

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. COURRIER (**, A. ☉), agrégé (Histologie).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (*, **, I. ☉). M. HERAIL (*, I. ☉).

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-
femmes
Clinique d'oto-rhino-laryngologie

MM. FUSTER (*, **, I. ☉)
H. ABOULKER (*, **, A. ☉)

AGRÉGÉS

Chirurgie
Médecine
Physiologie
Anatomie
Chimie médicale
Obstétrique
Histoire naturelle pharmaceutique
Anatomie pathologique



MM. DUBOUCHER (I. ☉).
FERRARI (I. ☉).
MOGGI (*, I. ☉).
BENHAMOU (*, **, I. ☉).
LACROIX.
N...
RIBET (**, A. ☉).
N...
HOUEL (*, **, A. ☉).
N...
MONTPELLIER (I. ☉).

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie M. BATTEZ.

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

A LA MÉMOIRE DE MON BEAU-PÈRE

LE DOCTEUR ARDIN-DELTEIL

Professeur de Clinique Médicale,
Doyen de la Faculté de Médecine,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MON PÈRE

LE DOCTEUR MAURICE RAYNAUD

Professeur de clinique des Maladies des Pays chauds,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A TOUS LES MIENS

AVANT-PROPOS

C'est toujours un très agréable devoir, au seuil de la carrière médicale, d'adresser à ses Maîtres l'hommage d'une vive gratitude, à ses amis l'expression d'un grand attachement.

Ma pensée va d'abord au Maître disparu, le Professeur ARDIN-DELTEIL, mon beau-père. Après avoir conduit mes premiers pas en Médecine, il contribua à parfaire mon instruction grâce à ses brillantes leçons quotidiennes et à ses cliniques magistrales. Le Doyen ARDIN-DELTEIL, réunissait les plus belles qualités morales et médicales. Son souvenir à jamais restera gravé dans mon cœur.

Je dois tout à mon père, le Professeur Maurice RAYNAUD. C'est sous sa direction, entouré de ses conseils affectueux que j'ai poursuivi mes études. Dans son service hospitalier j'ai tiré le plus grand profit de son enseignement clinique et de son expérience. Qu'il veuille voir dans cet hommage la faible expression de ma très profonde affection filiale.

Je suis également très heureux de pouvoir remercier ceux de mes Maîtres qui, au cours de mes études, m'ont donné de nombreuses marques d'estime ou d'affection.

Que Monsieur le Professeur R. COURRIER trouve ici le témoignage de mon admiration pour ses remarquables travaux. Il m'a inspiré le sujet de cette thèse et me fait le grand honneur d'en présider la soutenance. Les années passées dans son laboratoire ont développé en moi

le goût de la recherche scientifique; j'en ai senti les difficultés. Il m'est impossible d'extérioriser pleinement les sentiments de gratitude que je ressens à son égard. Je le prie d'agréer l'assurance de mon respectueux dévouement.

C'est toujours avec bienveillance que Monsieur le Professeur G. AUBRY m'a accueilli dans son service; au cours des stages que j'y ai accomplis comme interne, il m'a sans cesse donné des témoignages précieux du très grand intérêt qu'il me porte. Ma reconnaissance lui est acquise et je lui resterai entièrement attaché.

A Monsieur le Professeur A. TOURNADE me lie une affection profonde qui se mêle d'admiration. Il m'a réservé dans son laboratoire un accueil paternel; il m'a fait comprendre et aimer la Physiologie. Il sait combien est grande ma reconnaissance.

J'éprouve les mêmes sentiments d'attachement et de gratitude envers Monsieur le Professeur R. ARGAUD qui, dès mon plus jeune âge, m'entoura de la plus affectueuse sollicitude.

Monsieur le Professeur J. LEBON m'a témoigné au cours de mes études la plus grande bienveillance. J'ai largement bénéficié de l'élégante précision de ses cours magistraux. Qu'il en soit respectueusement remercié.

J'ai été attiré dans le service de Monsieur le Professeur agrégé Ed. BENHAMOU. Ses vivantes leçons au lit du malade resteront parmi mes meilleurs souvenirs de ma vie d'interne.

C'est au Professeur agrégé A. LACROIX que je dois la plus large part de ma réussite à l'Internat; je ne saurais oublier ses conférences si remarquablement documentées et si simplement exposées. Qu'il soit assuré de mon entière sympathie et de ma vive gratitude.

Mes remerciements vont aussi à mes autres conférenciers, les Docteurs LAGROT, R.-M. MARILL et COLONIEU

qui furent pour moi des Maîtres en même temps que des amis.

Durant mes cinq années d'Internat, j'ai noué de solides amitiés qui ont marqué mes études de souvenirs ineffaçables. Ma très cordiale sympathie va aux Docteurs HADIDA, KEHL, IMBERT, HUGUENIN, ARNAUD, XICLUNA, BUROU, J. ROBERT D'ESHOUGUES, et c'est toujours avec plaisir que je me rappellerai les heures passées, tant à la salle de garde qu'à la salle d'armes, avec mon ami le Docteur F.-G. MARILL.

R. R.

INTRODUCTION

Par ce travail, nous avons tenté d'apporter notre contribution à la physiologie de l'ovaire en précisant certains effets des fonctions endocriniennes de cette glande.

Actuellement, le dualisme des hormones ovariennes ne peut plus être contesté : on sait que folliculine et progestine déterminent leurs actions physiologiques en étroite synergie, qu'elles forment un couple harmonique dont le premier terme est indispensable — par une sorte de « mordançage » préalable du tractus génital — à la pleine activité du second.

Cette synergie admise, il est remarquable de constater que les deux hormones peuvent en certains cas présenter dans leur action réciproque un véritable antagonisme. Celui-ci semble trouver son expression la plus parfaite dans l'avortement folliculinique, provoqué pendant la phase lutéinique active de gestation. Certains auteurs, il est vrai, nient la réalité de ce pouvoir abortif de la folliculine qui serait, à les en croire, fonction des impuretés contenues dans tout extrait biologique. Remontant de l'effet à la cause, on pourrait ainsi être conduit à mettre en doute l'existence même de ce conflit de sécrétions que nous admettons.

Fort heureusement, la préparation d'un extrait folliculaire cristallisé met aux mains de l'expérimentateur une hormone pure et bien définie. Nous avons réalisé la plupart de nos recherches sur l'antagonisme hormonal — et précisément sur l'avortement folliculinique —

en utilisant une solution de folliculine cristallisée qui provenait de l'étalon international. Les expériences sur lesquelles repose ce mémoire échappent donc, au moins sur ce point, à la critique.

*
* *

Nous n'aurions pu mener à bien notre travail si, avec sa bienveillance coutumière, notre Maître, M. le Professeur COURRIER, ne nous avait largement ouvert le Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine d'Alger, et ne nous avait prêté son aide constante. N'a-t-il pas, en effet, réalisé lui-même l'essentiel de l'expérimentation et veillé à l'utilisation dernière des documents ainsi recueillis ?

Qu'il veuille bien accepter l'hommage déférent de ce mémoire dont le meilleur lui appartient.

*
* *

Nous avons divisé notre travail en trois parties :

Dans la première, nous résumons les connaissances classiques relatives à l'histo-physiologie de l'ovaire; nous donnons un aperçu des récentes découvertes concernant la chimie des hormones oestrogènes; enfin nous abordons le problème de l'antagonisme fonctionnel entre les deux hormones ovariennes.

La seconde partie est consacrée à nos recherches originales.

La discussion des faits, la synthèse des résultats, les conclusions générales font le sujet de la troisième partie.

PREMIÈRE PARTIE

Rappel de Physiologie Ovariennè Position du Problème

CHAPITRE I. — Les hormones ovariennes.

CHAPITRE II. — La chimie des hormones oestrogènes.

CHAPITRE III. — Le problème de l'antagonisme fonctionnel entre les deux hormones ovariennes.

CHAPITRE PREMIER

LES HORMONES OVARIENNES

SOMMAIRE. — L'ovaire: son rôle dans l'évolution du cycle sexuel. — Le cycle sexuel: la phase folliculaire et la phase lutéinique, les modifications structurales qu'elles entraînent chez différentes espèces. — La folliculine et la progestine: leurs caractères, les tests de leur activité.

L'ovaire est la glande génitale femelle; c'est lui qui, à la puberté, conditionne le développement du tractus génital en même temps que l'apparition des caractères sexuels secondaires. Son importance est telle qu'on a pu dire: « *Propter ovarium mulier est* ».

Ses rôles sont d'ailleurs multiples: non seulement il joue un rôle capital dans la reproduction, mais encore, en synergie avec les autres glandes endocrines, il conditionne le développement harmonique du sujet. L'ovaire, producteur d'ovules, agit en outre sur le tractus génital, qu'il prépare à la nidation de l'œuf; il concourt au développement de l'embryon, parfois jusqu'au terme de la gestation, et contribue à l'entrée en jeu opportune des fonctions maternelles — notamment la lactation — qui assurent la vie du nourrisson.

Cependant, cette action ovarienne n'a qu'un temps: elle apparaît vers l'époque de la puberté et s'interrompt

bien avant la mort de l'individu; la glande se sclérose et cesse de jouer le rôle qui lui était dévolu.

Ce qui caractérise l'activité ovarienne, c'est sa périodicité. En dehors de son rôle dans la gestation, la glande préside au cycle évolutif du tractus génital : le cycle œstrien; elle en règle les étapes et le fonctionnement.



Le cycle oestrien résume l'activité sexuelle de la femelle. La vie génitale, tant qu'elle dure, n'est qu'une succession de cycles interrompue seulement par la gestation.

Cette évolution se retrouve chez toutes les espèces de Mammifères ; seules sont variables, suivant les espèces, sa durée et sa fréquence. Chez la Femme, le cycle génital correspond à un mois lunaire, soit 28 jours; chez le Rat, il est de 4 à 5 jours; chez le Cobaye, de 14 à 15 jours; chez la Truie, de 21 jours; chez le Macaque, de 27 jours.

Mais, si dans certaines espèces, l'espèce humaine par exemple, les cycles se succèdent sans arrêt pendant toute la vie génitale, chez d'autres animaux, ils sont séparés par des périodes plus ou moins longues de repos. C'est ainsi que le Chien présente seulement deux cycles par an; la Marmotte, un seul; et l'on a pu classer, d'après ces notions, les Mammifères en monoestriens et en polyœstriens.

Quelle que soit sa durée ou sa fréquence, le cycle génital présente toujours les mêmes caractères essentiels. Dès 1900, HEAPE avait décrit plusieurs périodes : prenant comme point de repère, dans le cycle sexuel, le moment où le mâle est accepté — c'est-à-dire le rut — il distinguait : le pré-œstrus, l'œstrus, le post-œstrus,

enfin l'anœstrus ou période de repos, qui n'existe que chez les animaux dont l'activité sexuelle est à éclipse.

A l'heure actuelle, nos connaissances, mieux établies sur l'évolution du follicule de R. DE GRAAF, l'ovulation, la formation du corps jaune, nous autorisent à attribuer au cycle sexuel deux phases : folliculaire puis lutéinique.

L'ovulation marque la fin de la première et le commencement de la seconde.

Phase folliculaire.

La phase folliculaire commence avec la maturation du follicule de DE GRAAF.

A l'origine, le follicule de DE GRAAF se résume en un ovocyte entouré d'une seule rangée de cellules folliculeuses.

Puis, les cellules folliculeuses prolifèrent, se multiplient, si bien que l'ovocyte se trouve bientôt environné de plusieurs stratifications cellulaires : on dit que le follicule de DE GRAAF est paucistratifié. Les cellules folliculeuses, se multipliant toujours, aboutissent à la formation d'un massif cellulaire : la *granulosa*.

Ce massif cellulaire se creuse en certains points de flaques — connues sous le nom de corps de Call et Exner — qui confluent et forment une cavité : l'antrum où se collecte un liquide albumineux spécifique : le *liquor folliculi*.

A ce stade, l'aspect sur coupe est typique. L'antrum prend la forme grossière d'un croissant, du fait que la *granulosa*, au point où est logé l'ovocyte, forme une hernie saillante, qui réduit la cavité. On appelle cette hernie le disque prolifère. Le follicule de DE GRAAF reste

séparé du tissu ovarien environnant par la thèque du follicule. Celle-ci se dispose en deux couches distinctes : interne et externe ; la thèque interne, très vascularisée, est formée de cellules glandulaires riches en enclaves lipoïdiques. A noter que les vaisseaux respectent la *granulosa* dont ils restent séparés — du moins à ce stade — par la membrane de Slavjansky, véritable barrage vasculaire. Quant à la thèque externe, elle constitue l'enveloppe fibreuse du follicule.

Le follicule augmente de volume et le liquide folliculaire de quantité ; le follicule fait saillie à la surface de l'ovaire et se rompt ; par la brèche, ou stigmat, l'œuf s'échappe, tombe sur les franges du pavillon tubaire en même temps que peut être projetée, jusque sur le péritoine, une minime quantité de liquide folliculaire. Ainsi s'expliqueraient les douleurs abdominales que ressentent certaines Femmes vers le 14^e jour après le début de leurs règles. Ces douleurs seraient causées par l'irritation péritonéale que détermine le *liquor folliculi*.

Chez certains animaux, la rupture folliculaire, donc la ponte ovarique, ne se fait pas spontanément ; elle ne s'effectue que sous l'influence de l'accouplement. En son absence, le follicule se remplit de sang, s'atrophie et disparaît. De ces animaux à ponte dite provoquée, le Lapin, le Furet et le Chat sont les meilleurs exemples.

La rupture du follicule a marqué la fin de la phase folliculaire.

En somme : accroissement final du follicule de DE GRAFF, augmentation de la quantité du liquide folliculaire, apparition des mitoses polaires, rupture du follicule, telles sont les étapes caractéristiques de la phase folliculaire.

Par ailleurs, tout le tractus génital participe à cette phase ; mais, suivant les espèces, ses divers segments

réagissent différemment. Les modifications qu'il subit en ses diverses parties sont différentes.

Chez le Cobaye, c'est surtout le vagin qui présente un aspect typique. Normalement, l'animal impubère ou castré, c'est-à-dire en période de repos, présente un épithélium vaginal constitué par deux assises de cellules : l'une, superficielle, caractérisée par des cellules cylindriques muqueuses; l'autre, profonde, faite de petites cellules serrées, pauvres en protoplasma. La phase folliculaire amène de profonds changements dans cette structure primitive. La couche profonde prolifère : cette multiplication des petits éléments aboutit à la formation d'un épithélium pavimenteux stratifié qui repousse vers la lumière les cellules muqueuses superficielles (COURRIER). De ce fait, la surface du vagin se plisse et forme des franges.

C'est donc surtout l'apparition dans l'assise profonde d'un épithélium pavimenteux stratifié et corné qui caractérise, dans le vagin du Cobaye, la phase folliculaire.

Chez le Lapin, ce même vagin devient simplement mucipare et ne présente ni prolifération cellulaire, ni kératinisation (COURRIER). C'est sur les cornes utérines qu'apparaissent les modifications les plus nettes. Alors qu'au repos, elles sont caractérisées par l'aplatissement de la muqueuse et l'absence presque totale de glandes dans le chorion, en phase folliculaire, la musculature s'hypertrophie, les cellules épithéliales de la muqueuse prolifèrent, le chorion se vascularise abondamment et se peuple de quelques glandes (BOUIN et ANCEL).

Chez la Chatte, les modifications ont été bien étudiées par R. COURRIER et G. GROS.

« Lorsque les follicules entrent en maturation et
« qu'apparaît la phase folliculaire, les cornes utérines
« s'hypertrophient, la musculature s'épaissit, le chorion
« est infiltré d'œdème, les glandes s'allongent, commen-

« cent à se pelotonner, leur lumière s'élargit et leur « épithélium, qui s'épaissit, prend l'aspect glandulaire. »

Chez la Femme, la phase folliculaire débute après les règles et se poursuit jusqu'au 12^e ou 14^e jour; date approximative de la ponte ovulaire. Les modifications utérines se marquent par l'épaississement et la congestion de la muqueuse, le développement des glandes.

Phase lutéinique.

L'ovulation a marqué à la fois le terme de la phase folliculaire et le début de la phase lutéinique. Rappelons que cette dernière ne se produit pas chez les animaux à ponte provoquée, lorsque l'accouplement fait défaut. Après rupture de l'ovisac, le liquide folliculaire s'écoule et la vésicule de DE GRAAF, vidée d'une partie de son contenu, revient sur elle-même et se plisse; sa cavité se remplit de sang. Les cellules de la granuleuse, restées dans le follicule, augmentent de volume et se chargent d'enclaves, tandis que les vaisseaux de la thèque interne perforent de leurs bourgeons d'accroissement la membrane de Slavjanski et viennent richement irriguer la granulosa, qui revêt, de ce chef, le type morphologique d'une glande à sécrétion interne.

L'activité en sera transitoire. Au début, les cellules élaborent des produits variés; on y observe notamment des enclaves lipoidiques qui bientôt seront imprégnées d'un pigment jaune : la lutéine. Puis, en l'absence de fécondation de l'œuf, apparaissent des signes d'involution : le tissu conjonctif enserre et étouffe peu à peu les éléments glandulaires, qui disparaissent. Au corps jaune, se substitue le *corpus albicans*, simple cicatrice fibreuse, tandis que recommence la phase folliculaire suivante.

La régression du corps jaune est un phénomène physiologique dans le cycle sexuel normal. La persistance de cette glande, en dehors des cas pathologiques, ne se voit qu'au cours de la gestation et parfois de la lactation. Dans ces conditions physiologiques, il y a arrêt du cycle œstrien, qui ne recommence qu'après l'accouchement ou le sevrage.

De même que la phase folliculaire, la phase lutéinique s'accompagne de modifications importantes au niveau du tractus génital; certaines de ces modifications ont pour résultat de préparer l'utérus à la nidation de l'œuf (BOUIN et ANCEL).

Chez le Cobaye, le vagin présente une desquamation des éléments épithéliaux avec invasion leucocytaire très intense. Au niveau de l'utérus, l'expérimentation fournit un test plus spécifique de la phase lutéinique : le déciduome provoqué. LOEB a montré que si, au cours de la phase lutéinique, on irritait l'endomètre, les cellules déciduales se développaient rapidement au niveau de la lésion formant une petite tumeur : le déciduome. En fait, ce déciduome correspond à un véritable placenta maternel.

Chez la Lapine, au niveau de la corne utérine, les phénomènes sont très accusés et typiques : « la muqueuse subit une métamorphose vraiment impétueuse ». Elle se prépare à recevoir l'œuf fécondé qui chemine dans le tunnel tubaire ; l'utérus se congestionne et son épithélium prolifère à tel point qu'il se forme une véritable dentelle. L'image est symptomatique de la phase lutéinique; du reste, à la régression du corps jaune, correspond la régression de la dentelle (BOUIN et ANCEL).

Chez la Chatte, R. COURRIER et G. GROS soulignent que l'endomètre évolue en deux stades successifs :

« Pendant la première semaine de l'activité des corps
« jaunes, les glandes endométrales subissent un déve-
« loppement remarquable, elles se pelotonnent et em-
« plissent tout le chorion, leurs cellules s'hypertrophient
« considérablement et prennent un aspect muqueux; le
« noyau, petit et foncé, est rejeté à la base de l'élément
« et le cytoplasme devient très pâle.

« On assiste à des modifications d'un autre ordre au
« cours du deuxième septenaire de la phase lutéinique:
« elles intéressent non plus les glandes du chorion, mais
« l'épithélium superficiel qui le recouvre. Celui-ci pro-
« lifère intensément, sa surface augmente d'étendue et
« se plisse en de nombreuses franges épithéliales sou-
« tenues par un axe conjonctif; elles dessinent une
« dentelle.

« De sorte que l'endomètre présente à ce moment une
« structure très caractéristique; les bourrelets de sa
« partie superficielle sont déchiquetés par les franges
« épithéliales qui viennent d'apparaître et sa partie pro-
« fonde est bourrée de glandes très contournées, ser-
« rées les unes contre les autres. C'est à l'époque où la
« muqueuse utérine atteint ce stade évolutif que s'ef-
« fectue la nidation de l'œuf. »

Chez la Femme, la phase lutéinique correspond au stade prémenstruel. La muqueuse utérine s'épaissit, les glandes s'allongent et sécrètent, les capillaires se dilatent. Il se produit un édifice endométral en vue de la réception de l'ovule fécondé. En l'absence de fécondation, l'édifice endométral s'effondre, entraînant alors une hémorragie plus ou moins abondante : ainsi apparaît la menstruation.

Telle est la description du cycle sexuel avec ses deux phases folliculaire et lutéinique, caractérisée chacune

par l'existence de formations ovariennes bien spéciales: follicule, corps jaune qui, du reste, dérivent l'une de l'autre. Il était tout naturel de penser que ces deux organes ou tout au moins le produit de leur sécrétion avaient une action sur le cycle sexuel du tractus génital.

Les recherches ainsi orientées devaient être couronnées de succès et aboutir à la découverte de deux hormones ovariennes :

la folliculine,
la progestine.

La folliculine.

Les premières injections de liquide folliculaire datent de 1907. Mais jusqu'en 1923, tous les auteurs ayant employé des femelles non castrées, les expériences ne pouvaient être concluantes.

ALLEN et DOISY — septembre et novembre 1923 — injectant du liquide folliculaire de Porc à des Rats et des Souris castrés, mais depuis quelques jours seulement, obtiennent une hyperémie, un développement et une hypersécrétion nette du tractus génital.

En février 1924, notre Maître, le Professeur COURRIER, injecte du liquide folliculaire de Porc à des femelles de Cobayes castrées depuis huit mois. Chez ces animaux, dont le tractus génital était au repos total depuis longtemps, il constate, au niveau du vagin, les modifications caractéristiques de la phase folliculaire, au niveau de l'utérus, une hypertrophie marquée. De même, ce liquide injecté au Hérisson en repos hibernale déclenche les modifications génitales de l'activité sexuelle. A ce principe actif, COURRIER a donné le nom de folliculine. Il signale, le premier, que le liquide folliculaire de la Femme possède les mêmes propriétés

que celui de l'animal. Il note également que la folliculine n'existe pas seulement dans le follicule, mais qu'on peut la trouver dans les kystes ovariens, dans le liquide amniotique, dans certains fibromes utérins.

Ainsi, la folliculine est capable de reproduire chez la femelle castrée dont le tractus génital est involué l'ensemble des modifications qui caractérisent la phase folliculaire normale.

La folliculine est un composé ternaire donnant des sels avec le potassium, le sodium, l'ammonium. Elle est soluble dans l'eau et les solvants des graisses; elle résiste aux ferments digestifs, fait important à noter pour les thérapeutes. Elle n'est pas détruite par les acides et les bases même à température élevée. Les rayons X n'altèrent pas son activité, les rayons infra-rouges l'augmentent, les rayons ultra-violets l'anihilent.

De même que les autres hormones, la thyroxine, l'adrénaline, par exemple, la folliculine n'a pas de spécificité zoologique : ainsi le liquide folliculaire de Truie possède la même activité sur l'organisme de la Souris que l'hormone de cet animal. L'hormone folliculaire d'un Mammifère agit avec toute son activité sur le tractus génital d'un Reptile : la Tortue par exemple (KEHL).

Tout organisme, qu'il soit pubère ou impubère, est également apte à réagir à la folliculine. C'est ainsi que l'épithélium vaginal d'un Cobaye nouveau-né prolifère après une injection de *liquor folliculi* (COURRIER).

Notre Maître, le Professeur COURRIER, a montré de plus, que l'hormone peut traverser le placenta et venir exciter l'épithélium vaginal du fœtus. Une femelle gravide de Cobaye, à laquelle on injecte quotidiennement 1 cm³ de liquide folliculaire de Truie, est sacrifiée quelques heures avant la naissance des petits. Chez ces derniers, l'examen histologique montre que l'épithélium vaginal a déjà réagi.

Ces faits prouvent la réalité de la traversée placentaire et expliquent les crises génitales des nouveau-nés.

La folliculine est susceptible d'agir sur un fragment du tractus génital privé de ses connexions habituelles et transporté dans un nouveau territoire. Sur les conseils de notre Maître, nous avons étudié cette action sur la muqueuse vaginale du Cobaye. Nous avons opéré sur des femelles adultes castrées depuis trois ou quatre semaines. Une biopsie montre alors que l'épithélium vaginal est au repos, comme c'est la règle. On prélève par voie vulvaire un fragment de muqueuse vaginale dans la région moyenne de l'organe; ce fragment mesure environ 1,5 cm²; on l'enfouit aussitôt sous la peau, dans la région pectorale du même animal. On laisse le greffon en place deux ou trois semaines; la palpation le fait aisément sentir; quelquefois il se résorbe. Quand il subsiste, on injecte au Cobaye en expérience 20 U. R. de folliculine en deux jours. Les solutions aqueuses ou les suspensions dans l'huile donnent les mêmes résultats.

L'autopsie est pratiquée quatre jours après le début des injections; on prélève le greffon ainsi que le vagin; on vérifie également l'absence de régénération ovarienne. L'examen histologique révèle que le fragment greffé a réagi à l'hormone folliculaire avec la même intensité que la muqueuse vaginale normalement épaisse; on y trouve encore de nombreuses mitoses, les assises superficielles sont kératinisées et refoulent devant elles les cellules muqueuses qui desquament à l'intérieur de petits kystes néoformés. On rencontre parfois de véritables globes cornés dûs au bouleversement épithélial provoqué par l'enfouissement du greffon.

En résumé, le fragment d'épithélium vaginal, introduit en un territoire très éloigné de son emplacement habituel, a réagi à son excitant fonctionnel par des mo-

difications structurales entièrement superposables à celles que présente, en même temps, l'épithélium demeuré en place.

Il est certain qu'un semblable résultat invite à réduire singulièrement le rôle du système nerveux dans cette réaction épithéliale, car les connexions nerveuses normales sont évidemment supprimées. Mais il n'est pas démontré que l'action du système nerveux doive être complètement éliminée de ce processus. Les connexions vasculaires nouvelles ont pu rétablir certains rapports nerveux en entraînant avec elles des filets sympathiques intra-pariétaux. Rien, jusqu'ici, ne contredit absolument l'existence d'un relai nerveux intercalé entre l'hormone et la cellule épithéliale.

Ainsi, la folliculine conditionne la phase folliculaire; elle se caractérise également par sa non-spécificité zoologique, son aptitude à modifier l'appareil génital d'organismes impubères, son pouvoir de diffusion à travers le placenta et d'action en dehors de la sphère génitale sur les transplants.

La folliculine est formée dans l'ovaire; on en trouve la preuve dans ce fait que le tractus génital s'atrophie par défaut de folliculine, lorsqu'on enlève l'ovaire.

Le placenta est lui aussi une source de folliculine, parce que, d'une part, il en renferme beaucoup et que, d'autre part, l'hormone est extrêmement abondante pendant la grossesse dans les urines et dans les fèces, même chez les Femmes gestantes castrées.

On s'est demandé quels sont, au niveau de l'ovaire, les éléments folliculaires, générateurs de folliculine : les cellules thécales ou les cellules granuleuses ?

Pour ASCHHEIM et ZONDEK, ce sont les cellules thécales. Par contre SCHUSCHANIA, élève de SCHROEDER, rapporte

une observation clinique qui inciterait à concéder ce rôle sécrétoire aux cellules granuleuses. Il s'agissait d'une femme de 67 ans, chez qui une tumeur de la granulosa provoquait l'hyperplasie glandulo-cystique de l'endomètre et l'apparition d'une grande quantité de folliculine dans les excréta : l'hormone disparut des urines et des selles après l'ablation de la tumeur.

Ce sont également des observations cliniques qui démontrent le rôle du placenta en tant que producteur de folliculine.

WALDSTEIN rapporte le cas d'une jeune femme castrée au 34^e jour d'une grossesse, qui évolua normalement. A l'accouchement la présence de folliculine fut constatée dans le sang, les urines et le placenta.

DE SNOO a publié l'observation d'une jeune femme qui, atteinte d'un chorio-épithéliome tubaire, subit l'ablation des ovaires et du tractus génital. La patiente présenta par la suite plusieurs métastases auxquelles trois mois plus tard elle succomba. Or, peu de temps avant la mort, les urines renfermaient de la folliculine.

BRINDAU, H. et M. HINGLAIS ont observé chez une femme, castrée au deuxième mois de sa grossesse, que les urines renfermaient au huitième mois 1.200 unités-Rat de folliculine par litres.

Ainsi l'ovaire est la source principale de folliculine. Dans le follicule, il semble que ce soit les cellules granuleuses qui élaborent l'hormone. A côté de l'ovaire, le placenta paraît également capable de sécréter la même substance.

La progestine.

Le fait que le corps jaune et les modifications de la phase lutéinique coexistent, n'impliquait pas de façon

absolue que celui-ci déterminât celles-là. L'œuf fécondé, par exemple, pouvait être le *primum movens* des remaniements utérins dont le but est la nidation.

Ce sont ANCEL et BOUIN qui démontrèrent, dans de magnifiques recherches devenues classiques, que le corps jaune présidait à toute cette organisation. Ils expérimentèrent chez la Lapine, animal à ponte provoquée par le coït. Pour démontrer l'action spécifique du corps jaune, il fallait faire apparaître cette formation à l'exclusion de toute autre. Les auteurs résolurent le problème en faisant couvrir des femelles par des mâles à canaux déférents liés. Dans ces conditions, le follicule se rompt, le corps jaune apparaît, éphémère il est vrai, mais la fécondation n'a pas lieu. Cependant les modifications structurales propres à la phase lutéinique, la dentelle utérine, s'objectivent comme au début d'une grossesse.

ANCEL et BOUIN ont même éliminé l'action éventuelle du coït en provoquant la rupture folliculaire par ponction du follicule ou encore en soumettant la femelle en rut à des excitations électriques vaginales.

Enfin, ils ont montré que, même après l'accouplement, le tractus génital demeurerait au repos, si l'on enlevait l'ovaire ou si l'on détruisait au galvano-cautère les corps jaunes en formation.

Ainsi était mis en lumière, par une véritable expérience cruciale, le rôle du corps jaune dans les modifications de la phase lutéinique.

Ce rôle établi, restait à découvrir l'hormone dont on soupçonnait, ici encore, l'intervention.

Certes, de nombreux auteurs cherchèrent à l'isoler. HERMANN, en particulier, paraissait être arrivé à des résultats intéressants. Mais ce furent les Américains CORNER et ALLEN, d'une part, HISAW et WEICHERT, d'autre part, qui eurent le mérite de préparer un extrait de

corps jaune doué de toutes les activités qu'on reconnaît à la glande même.

CORNER et ALLEN dénomment cette hormone progestine. Ils montrent qu'elle est capable de provoquer toutes les modifications de la phase lutéinique à condition toutefois que l'organisme soit sensibilisé auparavant par la folliculine, comme ceci se passe normalement dans le cycle sexuel. C'est grâce à ce pouvoir que les auteurs déterminent chez la Lapine castrée après l'accouplement, donc sensibilisée à la folliculine, la dentelle caractéristique de la phase lutéinique. Leurs élèves GOLDSTEIN et TATELBAUM déclenchent également chez le Cobaye castré, traité au préalable par la folliculine, l'apparition du déciduome provoqué.

Bien mieux, ils prouvent la valeur de leurs extraits en les substituant au corps jaune enlevé. On sait quel rôle essentiel joue le corps jaune jusqu'au terme de la gestation chez la Lapine (COURRIER et KEHL, KLEIN) : son ablation entraîne l'avortement. CORNER et ALLEN empêchent cet avortement chez une Lapine castrée, dès la fécondation, en lui injectant de la progestine. Leur hormone lutéinique était bien active.

HISAW et WEICHERT ont préparé également un extrait lutéinique et montré, d'accord avec CORNER et ALLEN, que son activité dépendait de la sensibilisation préalable de l'organisme par la folliculine. Comme eux, ils ont obtenu par leur extrait la dentelle chez la Lapine, le déciduome chez le Cobaye. En outre, ils ont apporté le fait suivant : chez le Cobaye, vers la fin de la gestation, la symphyse pubienne s'entr'ouvre sous l'action du corps jaune; ce phénomène correspond sans doute à la laxité des ligaments pubiens chez la femme enceinte. Prenant ce fait comme test de l'activité lutéinique. HISAW et WEICHERT ont montré que leur extrait

était capable de provoquer l'ouverture de la symphyse pubienne du Cobaye.

Récemment, HISAW et ses élèves ont séparé dans leur extrait deux produits distincts : une substance cristallisée qui agirait uniquement sur l'ouverture de la symphyse (relaxine) et une hormone B qui agirait sur les modifications structurales de l'utérus. Mais on peut se demander si l'ouverture de la symphyse pubienne est conditionnée par la progestine, car elle s'effectue encore chez la femelle gestante castrée, nous l'avons vérifié.

Ainsi est démontrée l'existence d'une seconde hormone ovarienne : la progestine qui, après sensibilisation de l'organisme par la folliculine, reproduit toutes les modifications de la phase lutéinique et le rôle du corps jaune.

Une méthode de mesure précise de l'unité de l'hormone lutéinique a été recherchée activement de divers côtés.

Comme test, PAPANICOLAOU retient l'action empêchante du corps jaune sur le rut; HISAW, l'influence de ses extraits sur la symphyse pubienne; KNAUS, la propriété qu'il reconnaît à l'hormone de paralyser le muscle utérin de la Lapine.

Le corps jaune présidant avant tout à la nidation, il semblait logique d'apprécier l'action que pourraient avoir les extraits sur ce phénomène.

Ainsi, CORNER et ALLEN définissent l'unité-Lapin comme la dose la plus faible qui, administrée en 5 fois ($1/5$ chaque jour pendant 5 jours) provoque au 6^e jour chez une Lapine adulte de 3 à 4 kgs et castrée après le rut, une prolifération endométrale identique à celle du 8^e jour de la grossesse.

De son côté, C. CLAUBERG propose de considérer comme unité de progestine : la quantité minimum qui

reproduit chez une Lapine impubère de 600 gr. l'aspect en dentelle de l'endomètre de la grossesse. Pour rendre possible l'action de la progestine, il injecte d'abord quotidiennement, pendant 8 jours, 10 unités-souris de folliculine. Les jours suivants et pendant 5 jours, il injecte l'extrait à doser et sacrifie l'animal le 6^e jour.

R. COURRIER s'est demandé s'il ne serait pas préférable de s'adresser, pour en mesurer l'activité, à l'action empêchante dont jouit la progestine sur l'avortement chez la Lapine gestante castrée. Il y aurait en ce cas un critère précis : grossesse ou avortement. De cette manière on éviterait l'évaluation toujours délicate de l'intensité de la réaction endométrale. De plus, on n'aurait pas à se préoccuper de sensibiliser préalablement l'animal par la folliculine.

Il est actuellement acquis que la physiologie ovarienne est dominée par l'action de deux hormones : la folliculine et la progestine. Aucune, prise isolément, ne suffit à régler le rythme sexuel ; bien mieux, la seconde paraît exiger le concours de la première pour manifester toute son activité. L'une et l'autre sont donc indispensables à l'organisme femelle normal pour l'accomplissement de la vie sexuelle et de la gestation.

Mais, cette synergie entre les deux hormones n'épuise pas l'histoire de leurs relations fonctionnelles. Nous examinerons plus loin dans quelles conditions leur antagonisme s'exerce.

CHAPITRE II

LA CHIMIE DES HORMONES OESTROGÈNES

SOMMAIRE. — Justification du chapitre. — Les découvertes qui ont permis les travaux chimiques. — Les hormones oestrogènes de la femme: folliculine, corps de Marrian. — Les hormones oestrogènes de la jument: folliculine, équiline, hippuline, équilénine. — L'étalon international de l'hormone oestrogène. — Propriété oestrogène et constitution chimique: carbures cancérigènes et folliculine.

Avant d'aborder le sujet proprement dit de nos recherches — c'est-à-dire l'antagonisme fonctionnel entre les hormones ovariennes — il nous faut rappeler quelles données nous possédons actuellement sur la seule de ces substances qui soit chimiquement individualisée, la folliculine.

Les progrès dans cette étude, comme dans celle de l'adrénaline et de la thyroxine, ont été marqués d'abord par l'obtention du principe actif sous sa forme cristallisée — donc à l'état pur — puis par l'établissement de sa formule de constitution, enfin par la réalisation de sa synthèse. Entre temps, les expérimentateurs vérifiaient son action biologique et l'identifiaient à celle du liquide folliculaire.

C'est donc, désormais, sous sa forme cristallisée seule que l'hormone doit être utilisée, tant au laboratoire qu'en

thérapeutique. C'est, en effet, une préparation pure d'un dosage pondéral rigoureux et précis. L'expérimentateur, comme le clinicien, connaît exactement le pouvoir physiologique des solutions qu'il emploie.

La plupart des expériences rapportées dans notre travail ont été effectuées avec des solutions de folliculine cristallisée provenant de l'étalon international. Ce sont les raisons qui nous incitent à faire ici une place à la chimie de l'hormone folliculaire.

En tête de ce chapitre, nous nous devons de signaler la conférence si documentée d'André GIRARD, faite au Collège de France, en janvier 1933, sur la chimie des hormones sexuelles. Nous y ferons en effet de larges emprunts.

*
* *

Deux découvertes importantes ont ouvert la voie à l'étude chimique et conditionné tous les progrès ultérieurs de la question.

1° ALLEN et DOISY, utilisant les recherches antérieures de STOCKARD et PAPANICOLAOU, ont mis au point un procédé qui permettait de mesurer approximativement la richesse en hormone d'une préparation donnée : il s'agissait d'un dosage biologique dont le réactif était le tractus génital du Rat et de la Souris.

Ainsi naquit la notion d'unité-Rat et d'unité-Souris qui, jusqu'à ces dernières années, a permis d'estimer pratiquement la teneur d'un échantillon en folliculine. Rappelons que l'unité-Rat était la plus petite quantité de folliculine qui, injectée en une ou plusieurs fois à un Rat adulte — pesant environ 140 gr. et castré depuis un mois — provoquait, en 48 heures, les manifestations

de la phase folliculaire, modifications décelées par l'examen du frottis vaginal.

L'unité-Souris se mesurait en opérant de la même façon sur des Souris castrées, de 20 gr. environ.

On expérimentait sur une vingtaine d'animaux et l'unité était déterminée lorsque 50 p. 100 (MARRIAN et PARKES, COWARD et BURN) ou 75 p. 100 (LAQUEUR et DOISY) des animaux avaient réagi.

Ce procédé de mesure, tout empirique qu'il fût, donnait déjà aux chimistes le moyen de suivre la substance active au cours des essais qu'ils tentaient pour l'isoler

2° LOEWE et ses collaborateurs, puis ZONDEK et ASCHHEIM, en découvrant la présence de folliculine en quantité considérable dans les urines de femmes et de femelles au terme de leur gravidité, rendaient matériellement possibles des études chimiques qui eussent été — sans cela — presque irréalisables. Il faut noter que dès 1924, R. COURRIER, signalant pour la première fois la présence de folliculine en dehors de l'ovaire, en avait trouvée dans le liquide amniotique.

L'ovaire est très pauvre en folliculine, car l'hormone, au fur et à mesure de son élaboration, est déversée dans le torrent circulatoire.

Le placenta et le liquide folliculaire lui-même ne renferment guère plus d'hormone. Du reste, voici le tableau que donne GIRARD de la teneur en folliculine, exprimée en unités-Souris, des divers organes et liquides biologiques.

1 kilogramme d'ovaire total de Truie	200 U.S.
» de placenta humain..	500 à 1.000 U.S.
» de liquide folliculaire.	600 à 1.200 U.S.
» d'urine de femme enceinte au terme de la grossesse	8 à 10.000 U.S.

Ce tableau exprime de façon saisissante le matériel mis à la disposition des chercheurs, matériel à la fois pratique, riche et abondant grâce, répétons-le, aux découvertes de LOEWE, de ZONDEK et ASCHHEIM. Bien plus, exempte de matières protéiques et de lipoïdes, l'urine de femme gravide allait faciliter le travail d'extraction de l'hormone.

Dès lors, les progrès dans l'étude chimique des hormones œstrogènes devenaient possibles ; le problème posé devait rapidement recevoir sa solution.

*
* *

En août 1929, Dorsy annonce, au Congrès de Physiologie de Boston, qu'il a pu isoler de l'urine, à l'état cristallisé, la folliculine. Le point de fusion en est de 243° ; biologiquement, elle est susceptible de reproduire les effets du liquide folliculaire.

« Dorsy extrait complètement les urines à l'alcool
« butylique de préférence ; l'extrait ainsi obtenu est dé-
« barrassé des acides, repris tour à tour par divers sol-
« vants et mis finalement en solution dans l'éther. Par
« l'emploi de liqueurs alcalines à diverses concentra-
« tions, on fait passer l'hormone en phase alcaline, puis
« on réextrait celle-ci avec de grands volumes d'éther.

« En somme, la méthode consiste à isoler la fraction
« phénolique totale et à effectuer un classement des
« phénols, d'après leur coefficient de partage entre l'é-
« ther et les liqueurs alcalines, employées à diverses
« concentrations. » (GIRARD).

Quelques mois plus tard, BUTENANDT réussit à obtenir le même principe actif par une technique différente. Le chimiste allemand utilise « la très faible solubilité dans
« l'éther de pétrole et la faible acidité de la folliculine,
« lui permettant de se laisser extraire de ses solutions

« éthérées par les liqueurs alcalines, sa grande résistance à l'action hydrolysante des acides et des bases, sa stabilité à la chaleur. Il isole finalement l'hormone par distillation, en chauffant les huiles actives vers 200°, pendant plusieurs jours, dans un vide profond, par fractions de quelques milligrammes à la fois. »

A la fin de l'année 1929, le Hollandais LAQUEUR isole lui aussi la folliculine en mettant « à profit l'adsorption de l'hormone par la terre à foulon et l'éluotionne ensuite par des extractions répétées au benzène. »

Au début de 1930, MARRIAN, s'attaquant au même problème, parvient également à retirer de l'urine de femme enceinte une hormone sexuelle à l'état cristallisé, quelque peu différente de celle déjà isolée : la formule est autre, l'activité physiologique plus réduite, la quantité plus abondante. L'auteur « soumet l'extrait éthéré de l'urine à une saponification alcaline; par le jeu alterné des alcalis carbonatés et de la soude, il isole la fraction phénolique totale, enfin, il sépare une fraction active cristallisée, en utilisant sa très faible solubilité dans l'éther. C'est à cette dernière particularité de son traitement que le savant anglais dût de pouvoir isoler la deuxième hormone œstrogène de l'urine de Femme, qui avait échappé aux autres chercheurs, tandis qu'il laissait dans les eaux-mères éthérées la folliculine plus soluble et moins abondante. »

Ainsi, dès 1930, la chimie des hormones œstrogènes se précisait, elle apparaissait d'ailleurs complexe. A côté de la folliculine, cristallisant toujours dans le même système et douée du même pouvoir œstrogène, qu'elle fût retirée des urines de Femme enceinte ou du liquide folliculaire, (LAQUEUR 1931), on connaissait maintenant une substance isolée par MARRIAN, apparentée à la précédente par ses propriétés biologiques identiques et ne s'en

différenciant que par quelques caractères secondaires et sa formule de constitution.

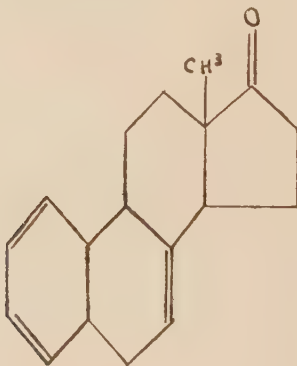
La folliculine pure a l'aspect d'une substance blanche dont les cristaux appartiennent soit au système orthorhombique, soit au système monoclinique, selon la température à laquelle ils se forment. Au premier système, quand ils apparaissent à basse température dans l'alcool méthylique; au second, quand on les obtient à une température supérieure à 80°, dans l'alcool propylique ou dans le méthyl-glycol.

Le point de fusion est d'environ 256°; le pouvoir rotatoire spécifique est, d'après GIRARD, de +162°5 en solution à 1 % dans le dioxane. Du reste, il faut reconnaître que les auteurs donnent des chiffres légèrement différents, fait qui s'expliquerait par la syncratisation, en proportions variables, de substances satellites avec l'hormone principale.

La folliculine cristallisée est soluble dans la pyridine, le méthylglycol, le dioxane, la diéthylène et la glycérine. L'éther de pétrole, le benzène, l'alcool et l'éther, en un mot les liposolvants, sont au contraire de médiocres solvants de la folliculine.

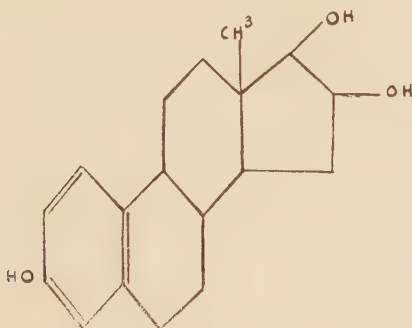
L'eau ne dissout que 7 mgr. de l'hormone cristallisée par litre, d'après GIRARD.

La folliculine répond à la formule brute $C^{18} H^{22} O^2$. La formule développée s'inscrit ainsi :



« Les deux atomes d'oxygène de la folliculine sont
« contenus, l'un dans un oxhydryle phénolique, l'autre
« dans un groupement cétonique. Ces points sont main-
« tenant établis avec certitude. A ce double titre de phé-
« nol et de cétone, elle donne deux séries de dérivés :
« des éthers-sels et des éthers-oxydes, d'une part; une
« oxime, une semicarbazone et des hydrazones diverses,
« d'autre part. » (GIRARD).

Le corps de MARRIAN se différencie de la folliculine par la présence d'une molécule d'eau en plus. Mais il ne s'agit pas d'un hydrate banal, car les agents les plus énergiques sont seuls capables de lui faire perdre cette molécule H^2O . Sa formule brute est donc $C^{18} H^{24} O^3$, développée elle présente l'aspect suivant :



« Le corps de MARRIAN ne renferme pas de fonction
« cétone; par contre, il donne avec facilité un éther tri-
« acétique. C'est un phénol, dont l'acidité est sensible-
« ment plus marquée que celle de la folliculine, pro-
« priété mise à profit par Doisy pour la séparation des
« deux corps. »

Telles sont définies chimiquement les deux hormones œstrogènes cristallisées de l'urine de Femme enceinte.

*
* *

Entre temps, ZONDEK faisait connaître que l'urine de Jument gravide était une source bien plus riche en hormone œstrogène que l'urine de Femme enceinte. Ce fut le point de départ de nombreux travaux utilisant ce matériel nouveau. Nous en donnerons un bref résumé, car ils permirent d'aboutir à la détermination d'un étalon international de folliculine.

La mise au point de la méthode d'extraction des substances œstrogène des urines de Jument fut d'abord très difficile. En effet, les urines doivent être soumises à une hydrolyse alcaline ou acide pour que l'hormone puisse passer dans les solvants organiques. Mais cette hydrolyse nécessaire entraîne la formation d'une quantité importante de goudrons, de matières colorantes et de phénols qui gênent considérablement l'extraction ultérieure. C'est alors que GIRARD innova une technique provisoirement désignée sous le nom de « traitement cétonique » qui lui permit, dès octobre 1931, de préparer industriellement la folliculine équine à l'état pur, identique à la folliculine humaine et de découvrir à côté d'elle d'autres hormones œstrogènes particulières à la Jument.

En fait, GIRARD isola l'équiline dont la formule $C^{18} H^{20} O^2$ se différencie de celle de la folliculine par l'absence de 2 H. « L'équiline existe en proportion « relativement grande, dans le mélange des hormones « totales de la Jument; cette proportion, minime au « début et au milieu de la gestation, devient importante « dans les derniers mois, et il est alors assez facile, par « quelques cristallisations, de la concentrer dans des « fractions qui en renferment de 40 à 50 %. »

Puis, le même chimiste découvrit l'existence d'une substance isomère, à laquelle il donna le nom d'hippuline, mais il ne put l'obtenir en quantité suffisante pour l'isoler à l'état pur et en faire une étude complète.

Enfin, il mit en évidence une troisième hormone œstrogène qu'il appela « équilénine parce qu'elle est « moins hydrogénée que l'équiline ».

« C'est un fait remarquable, ajoute GIRARD, que les « différentes hormones de l'urine de Jument n'apparaissent pas simultanément, et se trouvent en proportions « très différentes, les unes par rapport aux autres, selon « l'âge de la gravidité, la folliculine étant la plus précoce, l'équilénine la plus tardive. »

Tous ces travaux prouvent la multiplicité des hormones œstrogènes. Si les urines de la Femme et de la Jument offrent ce point commun de contenir une folliculine identique, elles se différencient par la diversité des hormones satellites : le corps de MARRIAN se trouve exclusivement chez la Femme; l'équiline, l'hippuline, l'équilénine sont particulières à la Jument.

*
**

Toutes ces recherches ont permis enfin de fixer l'unité de mesure pratique de l'hormone folliculaire. Une conférence internationale réunie à Londres en juillet 1932, a défini l'unité de folliculine : « le quantum d'activité « œstrogène d'un dix-millième de milligramme de la « substance standard, à l'égard du test d'ALLEN et « DOISY. »

Du reste, nous publions ci-après le memorandum sur l'étalon international pour l'hormone œstrogène. Ce texte

est la traduction du rapport anglais qui a été adressé au laboratoire national de contrôle des médicaments, chargé pour la France de la distribution de l'étalon international.

L'étalon international pour l'hormone œstrogène

A une conférence internationale qui s'est réunie à Londres, en juillet 1932, sous les auspices de la Commission Permanente de Standardisation Biologique du Comité d'Hygiène de la Société des Nations, il fut décidé d'adopter, comme étalon international de l'hormone œstrogène, la forme hydroxycétonique de l'hormone normalement obtenue à partir de l'urine d'animaux gravides. Il fut en outre décidé que les produits constituant l'étalon international seraient fournis par MM. les Docteurs BUTENANDT (Allemagne), DOISY (U.S.A.), GIRARD (France) et LAQUEUR (Hollande) et seraient envoyés à l'Institut de Recherches Médicales à Londres pour y être mélangés par le Docteur MARRIAN, de l'Université de Londres, en vue de constituer une préparation homogène. L'Institut National de Recherches Médicales, qui agit comme Laboratoire Central au nom du Comité d'Hygiène de la Société des Nations, doit conserver l'étalon et le distribuer en quantités convenables aux centres de distribution des autres nations.

Préparation de l'étalon international

Les quantités suivantes de la forme hydroxycétonique de l'hormone furent fournies par les pays ci-dessous mentionnés :

Pays	Chimistes	Quantité reçue	P. F. (Thermomètre à tige courte non corrigé)
			C.
France	Dr A. GIRARD...	20 gr. (approx.)	262 — 264
Allemagne .	Dr A. BUTENANDT	0,2 —	261 . 264
Hollande...	Dr E. LAQUEUR .	0,4 —	259 — 263
U.S.A.....	Dr E. A. DOISY..	0,3 —	258 — 263
	Total..	20,9 —	

Les 4 échantillons furent réunis et mélangés par broyage dans un mortier; le mélange finement pulvérisé fut alors réuni et parfaitement mélangé sur une feuille de papier; il fut ensuite réparti dans une série d'ampoules sèches et stériles, préalablement tarées. La presque totalité de la préparation étalon put ainsi être convenablement distribuée dans ces ampoules. Le poids de la préparation étalon dans chaque ampoule fut déterminé.

Ampoule	Poids en grammes
N° 1	2,7313
N° 2	3,0020
N° 3	2,8978
N° 4	3,2674
N° 5	2,7655
N° 6	2,7244
N° 7	2,7550

Total..... 20,1434 gr.

Les 7 ampoules furent placées dans un dessiccateur à vide contenant de l'anhydride phosphorique et le vide

dans le dessiccateur fut porté à 3 mm. Au bout de 10 semaines, le dessiccateur fut rempli d'azote sec, puis les ampoules furent scellées et conservées dans une chambre froide à 0°.

Essais préliminaires de la préparation-étalon

En même temps que la plus grande partie de l'étalon était distribuée en grandes ampoules, 15 petits tubes, contenant chacun 20 mgr. furent préparés pour être distribués aux membres de la Conférence de Londres, afin que l'étalon puisse être approuvé par eux avant d'être définitivement adopté. Tous les membres ayant reçu ces tubes donnèrent leur accord sur la qualité de la préparation et l'étalon fut alors préparé en vue de la distribution internationale.

Distribution de l'étalon en petites ampoules

Les contenus des ampoules N° 1, N° 2 et N° 3 (total : 8 gr. 6311) furent réunis et divisés dans des petits tubes propres et secs. La méthode de répartition employée permit de fixer entre 19 et 22 mgr. le contenu de chaque tube. La teneur moyenne des 420 tubes remplis est de 20 mgr. 5. Les tubes remplis furent placés pendant 14 jours dans le vide, en présence d'anhydride phosphorique, en vue d'une complète déshydratation. Au bout de ce temps, le dessiccateur fut rempli d'azote sec et les tubes furent scellés.

Définition de l'unité

A la Conférence de Londres, il fut convenu que l'unité acceptée comme unité internationale devrait être

l'activité spécifique œstrogène contenue dans 0,1 gamma (0,0001 mgr.) de la préparation-étalon, cette quantité étant approximativement 1/3 de l'unité-Rat d'activité définie précédemment par les Professeurs ALLEN et DOISY.

Conseils sur l'utilisation de l'étalon

Les tubes contenant l'étalon international doivent être conservés dans un petit dessiccateur contenant de l'anhydride phosphorique. Les pesées de faible quantité d'étalon doivent être effectuées sur une microbalance et l'ampoule, partiellement vidée, remplacée dans le dessiccateur à anhydride phosphorique. Les petites quantités de préparation pesées pour utilisation doivent être dissoutes dans l'huile ou dans une petite quantité d'alcool, puis convenablement diluées pour être injectées.

*
**

L'étude chimique des hormones œstrogènes, outre qu'elle a rendu possible un dosage pondéral de la folliculine, a permis de mettre en relief certaines constatations qui ne manquent pas d'intérêt au point de vue de la biologie générale.

Un fait a frappé immédiatement les chimistes : c'est que les hormones œstrogènes se présentaient comme très voisines, par leur formule chimique, de certains carbures, du phénantrène en particulier. Ces hormones peuvent même être considérées comme des dérivés hydrogénés du phénantrène, contenant de l'oxygène dans leur molécule. On découvrit que tous les corps possédant le squelette fondamental du phénantrène étaient œstrogènes. Dès lors, la particularité de déclencher la phase

folliculaire ne pouvait être considérée comme spécifique d'un liquide biologique précis; elle se rattachait au squelette chimique du phénantrène.

« Le nombre, la nature, l'emplacement des groupes fonctionnels, l'hydrogénation partielle des noyaux ne feraient que modifier ou exalter une propriété qui existerait, en puissance ou à l'état rudimentaire, dans le carbure fondamental lui-même. » (GIRARD).

COOK, DODDS et HEWET préparèrent les premiers des substances synthétiques douées de propriétés œstrogènes et donnèrent, en janvier 1934, avec la collaboration de LAWSON, le résultat de quelques-unes de leurs recherches.

Ils montrèrent principalement que certains hydrocarbures, le 1-2 benzopyrène et le 5-6 cyclopenténo 1-2 benzantracène, remarquables par leur pouvoir cancérigène, sont également doués d'une action œstrogène très nette. Les auteurs ont examiné par quel mécanisme ces substances déclenchent le rut. Ils écartent l'hypothèse que ces composés se transformeraient dans l'organisme en folliculine; elle n'est étayée sur aucune expérience. D'autre part, la rapidité avec laquelle la phase folliculaire apparaît — 36 heures dans une expérience — même chez des animaux ovariectomisés, les amène à rejeter la possibilité d'une transformation si complexe (1).

C'est donc fort probablement la présence du noyau de ce carbure particulier qui confère, aux substances qui le contiennent, leur activité œstrogène.

D'après Cook et ses collaborateurs, la coexistence de propriétés œstrogène et carcinogène suggère cette opi-

(1) On peut toutefois se demander si l'organisme n'est pas apte à la réaliser.

nion que les hormones folliculaires pourraient bien être à la base de certaines tumeurs malignes. L'hypothèse trouve un surcroît de crédit dans les faits bien connus rapportés par LOEWE et ENGEL, à savoir que certains tissus cancéreux sont particulièrement riches en substances œstrogènes. Auparavant R. COURRIER (1924) avait noté la présence de folliculine dans certains fibromes utérins.

DINGEMANSE et ses collaborateurs ont signalé que les individus atteints de cancers divers peuvent avoir jusqu'à 10.000 unités-Souris de folliculine par litre de sang. HARDE, HENRI et BATIER en ont trouvée dans les urines de trois malades sur onze cancéreux.

Il y a plus. LACASSAGNE a récemment apporté des constatations troublantes qui nous paraissent accuser les rapports de la folliculine et du cancer.

Il traite par des injections hebdomadaires de 0,6 mgr. de folliculine cristallisée — soit environ 500 unités-Souris — de jeunes souriceaux de 10 à 18 jours, appartenant à une lignée dont les femelles fournissent spontanément une très forte proportion d'adéno-carcinomes mammaires, alors que les mâles n'en présentent jamais normalement (1). Cinq mois après, il voit apparaître chez tous les mâles traités (trois) un adéno-carcinome de la mamelle.

Bien mieux, en injectant hebdomadairement 0,6 mgr. de benzoate de folliculine cristallisée à des Souris mâles, jeunes, adultes normales ou récemment castrées, LACASSAGNE a provoqué presque constamment, après 5 mois

(1) LACASSAGNE recherchait si, dans cette lignée, il serait possible de faire apparaître des cancers chez des animaux dont on provoquerait artificiellement le développement de la glande mammaire. Il estimait en effet que l'immunité du mâle s'expliquait par l'état d'atrophie de la mamelle.

de ce traitement, un épithélioma pavimenteux épidermoïde typique de la prostate.

LOEB avait montré autrefois que la castration précoce des Souris femelles, en supprimant les excitations exercées sur la mamelle par les sécrétions internes de l'ovaire, empêche le cancer mammaire qui autrement est fréquent.

GOORMAGTIGH et AMERLINCK ont obtenu en 1930 la production de formations adénomateuses mammaires par des injections prolongées de folliculine.

Cette analogie de structure chimique et d'action physiologique entre folliculine et goudrons cancérigènes, si étonnante et inattendue qu'elle soit, n'en est pas moins indéniable; elle méritait d'être soulignée.

CHAPITRE III

LE PROBLÈME DE L'ANTAGONISME FONCTIONNEL ENTRE LES DEUX HORMONES OVARIENNES

SOMMAIRE. — L'évolution des idées: les dualistes, les unicistes. — Les expériences de COURRIER et POTVIN, de COURRIER et MASSE. — La découverte de la progestine. — L'antagonisme hormonal: la fonction antioestrale, l'avortement folliculinique. — La discordance des opinions. — Le problème n'est pas résolu.

Le problème d'un antagonisme possible entre les hormones ovariennes n'a pu être posé de façon précise que du jour où la folliculine et la progestine ont été connues et isolées. Mais il n'a pas été, pour cela, d'emblée résolu. D'abord, en raison des multiples expériences contradictoires qui furent publiées sur le sujet, et sans doute aussi à cause des idées préconçues qui empêchèrent souvent une interprétation correcte des résultats.

Il nous semble utile, par souci de clarté, de reprendre les faits à leur début, à la découverte de la folliculine. Ceci nous permettra de montrer l'évolution des idées, de préciser les données et les points discutés du problème, de comprendre enfin les difficultés que les chercheurs ont dû surmonter.

Dès que le rôle physiologique de la folliculine fut étudié, deux opinions se manifestèrent.

Certains auteurs, parmi lesquels LOEB, BOUIN et ANCEL et notre Maître lui-même, estimèrent que la folliculine ne pouvait expliquer tous les phénomènes morphologiques réalisés au cours du cycle sexuel. L'action d'une autre hormone sécrétée par le corps jaune leur paraissait vraisemblable (1). C'était prévoir la dualité de la sécrétion interne de l'ovaire.

Au contraire, d'autres endocrinologistes tendaient à admettre que la folliculine était capable, à elle seule, de régir le cycle œstrien. L'hormone provoquait successivement la phase folliculaire et la phase lutéinique, elle conditionnait même la bonne marche de la gestation. Parmi ces unicistes, citons ALLEN, FRANCK, ZONDEK, BROUHA et SIMONNET.

FRANCK, jugeant que la folliculine était l'unique hormone ovarienne, la dénommait pour cette raison « the female sex hormone ». Pour cet auteur, différents organes étaient d'ailleurs susceptibles de la sécréter. Le follicule, le corps jaune et le placenta — sorte de « trinité endocrinienne » — assumaient successivement la charge d'élaborer la folliculine. Ces trois formations, fonctionnant dans un même but, constituaient la « glande de la gestation ».

BROUHA et SIMONNET, SIMONNET dans sa thèse, adoptèrent cette manière de voir. Ce serait uniquement la folliculine qui provoquerait tous les phénomènes morphologiques et fonctionnels dont le tractus génital au cours de la vie sexuelle est le siège. Si le cycle œstrien présente des phases morphologiquement différentes, l'ex-

(1) Cette hormone étant responsable des phénomènes utérins préparatoires à la nidation de l'œuf (dentelle utérine de BOUIN et ANCEL chez la Lapine, déciduome provoqué de LOEB dans différentes espèces).

plication en serait dans les variations du taux de la folliculine dans l'organisme. Au moment de la gestation, le corps jaune sécréterait encore de la folliculine, mais en moins grande quantité. En somme, pour ces auteurs, le corps jaune n'agirait « qu'en tant que producteur de folliculine. »

L'erreur des unicistes provient de différentes causes : mauvais matériel d'étude, déductions insuffisamment fondées.

Par commodité ou par économie, la plupart de ces chercheurs expérimentèrent sur le Rat et la Souris. Les manifestations du cycle sexuel de ces animaux les incitaient à écarter l'action d'une hormone autre que la folliculine. En effet, Rat et Souris présentent, en dehors de la grossesse et de la lactation, une phase lutéinique rudimentaire qui ne s'oppose par aucun caractère vraiment typique à la phase folliculaire. Les unicistes employaient ainsi des sujets d'expériences qui ne leur permettaient pas de saisir l'équivalent de ces différences structurales si accusées chez la Lapine et chez la Chatte, qu'elles font d'emblée penser à l'action de deux hormones distinctes.

Lorsque ZONDEK et ASCHHEIM eurent constaté la présence de folliculine dans le corps jaune jusqu'au moment de la menstruation, les partisans de l'unicisme hormonal y virent un argument de plus en faveur de leur hypothèse : corps jaune, producteur de folliculine. Mais cet argument en faveur de l'unicisme fût pris à partie par PARKES et BELLERBY ; ces biologistes démontrèrent que la folliculine ne peut être extraite du corps jaune que si celui-ci est kystique et renferme encore du liquide folliculaire.

SIMONNET cite le cas du Cobaye chez qui on a pu observer une gestation évoluant jusqu'à son terme normal,

alors que les ovaires avaient été enlevés 72 heures après le coït.

De même, il fait valoir les observations cliniques où, ignorant l'état de la Femme, le chirurgien a pratiqué l'ovariectomie bilatérale, dans le courant du mois qui suivait la dernière époque menstruelle, sans que la grossesse ait été interrompue.

Ce fait est considéré par l'auteur comme un argument en faveur de l'inutilité du corps jaune au cours de la gestation et, du même coup, il met en doute une action spécifique de la glande autre que celle accordée à la folliculine.

SIMONNET rapporte enfin une expérience de HARTMAN, DUPRÉ et ALLEN qui ont réussi chez l'Opossum castré à obtenir par la simple injection de liquide folliculaire la production d'un déciduome au niveau de la muqueuse utérine, et de conclure : « Ainsi, sous réserve de l'élucidation de certains points de détail, les fluctuations du taux de la folliculine dans l'organisme femelle suffisent à expliquer la grande majorité, sinon tous les phénomènes morphologiques et fonctionnels qui, dans le tractus génital ou dans l'économie en général, sont attribués à la sécrétion interne de l'ovaire. »

Or, on sait aujourd'hui que, contrairement à ce qui se passe chez la Lapine, le corps jaune n'est indispensable qu'au début de la gestation et devient très rapidement inutile chez le Cobaye et même chez la Femme.

Quant à l'expérience de HARTMAN, DUPRÉ et ALLEN, on peut mettre en doute la réalité de ce déciduome qui apparaîtrait chez un Mammifère aplacentaire (1).

(1) Nous reportant au mémoire original cité par SIMONNET, nous n'y avons vu mentionner aucune expérience qui établisse l'apparition d'un déciduome chez l'Opposum castré. Les auteurs ne parlent que d'hypertrophie utérine.

D'ailleurs, bien avant la découverte de la progestine, R. COURRIER avait prouvé l'existence de deux hormones ovariennes.

Dès 1926, en collaboration avec POTVIN, à Strasbourg, il établissait que malgré des injections répétées de folliculine, on ne peut obtenir chez la Lapine castrée la dentelle utérine caractéristique de la phase lutéinique.

En 1928, poursuivant à Alger la même démonstration, il montrait avec Mme MASSE que la folliculine est incapable de suppléer le corps jaune dans son rôle sur la nidation de l'œuf et qu'elle agit différemment sur la muqueuse utérine. Voici comment :

FRAENKEL avait constaté que chez la Lapine — animal à ponte provoquée, chez qui la nidation se fait au 7^e jour après le coït, les embryons mesurant déjà 6 mm. au 11^e jour — la destruction des corps jaunes dans la première semaine qui suit le rut et la copulation, empêche la nidation de l'œuf.

Des Lapines sont fécondées et castrées au 5^e jour; de ce moment jusqu'au 11^e jour, elles reçoivent, suivant les expériences, de 100 à 350 unités-Rat de folliculine. La nidation ne s'est produite en aucun cas, ce qui prouve que la folliculine, aux doses indiquées, est incapable de suppléer le corps jaune dans sa fonction.

On sait également que la dentelle utérine de BOVIN et ANCEL, ce témoin de l'activité du corps jaune, déjà nette au 5^e jour, est très accusée au 11^e jour après l'accouplement. Or, chez ces Lapines — castrées et traitées par la folliculine — cette hormone se révèle non seulement incapable, au 11^e jour, de provoquer une prolifération endométrale comparable à celle des animaux témoins, mais encore de maintenir le degré de prolifération qu'avait pu produire le corps jaune pendant les 5 jours qui avaient précédé la castration.

Ces résultats étaient nettement en faveur d'un dualisme hormonal de l'ovaire. On pouvait déjà affirmer que les hormones folliculaire et lutéinique exerçaient une action différente sur l'utérus, qu'elles ne se pouvaient remplacer l'une l'autre.

Par la suite, ASDELL et MARSHALL, CORNER et ALLEN, LOEB et KOUNTZ montrèrent également que la folliculine ne peut suppléer le corps jaune, notamment dans la production du déciduome provoqué chez le Cobaye.

CORNER et ALLEN, en isolant la progestine, devaient mettre un point final à la discussion.

*
* : *

Entre temps, certains endocrinologistes, parmi ceux qui admettaient l'existence des deux hormones, avaient soupçonné un antagonisme s'exerçant en double sens :

- neutralisation de la folliculine par le corps jaune,
- neutralisation du corps jaune par la folliculine (1).

Que le corps jaune neutralise l'activité folliculaire, le fait n'est plus discuté aujourd'hui. Il a été dénommé par notre Maître : « la fonction anti-œstrale ».

C'est SMITH qui l'a entrevue en 1926. Cet auteur montra que l'injection quotidienne d'une même dose de folliculine à des Rates normales et à des Rates castrées

(1) Nous avons délibérément banni de notre exposé les termes d'inhibition, de substance inhibante, d'activité inhibitoire, etc... si souvent employés en endocrinologie par les auteurs. Comme l'a fortement exprimé J. P. MORAT, le mot, sous peine de confusion, ne doit être appliqué qu'aux phénomènes nerveux singuliers qui ont motivé sa création par BROWN-SEQUARD et dont le

détermine chez les premières un cycle de ruts et chez les secondes un rut continu.

SIMONNET, dans sa thèse, précise que la folliculine, injectée à des Rates normales en phase lutéinique, ne fait pas apparaître les manifestations typiques qu'elle provoque, à dose égale, chez la femelle castrée; mais, partisan de l'unicisme hormonal, il ne peut conclure à un antagonisme.

En décembre 1927, PARKES et BELLERBY admettent cet antagonisme comme conclusion de leurs expériences sur la phase lutéinique prolongée de la lactation : « The
« results described above imply an antagonistic action
« between the œstrus-promoting hormone and the
« œstrus-inhibiting action of the persistent corpus lu-
« teum » (1).

LOEB et KOUNTZ publient en 1928 le résultat de quelques-unes de leurs recherches et expriment la même opinion : « The large, persistent corpus luteum, as it
« exits in hysterectomized and pregnant animal, tends
« to counteract the accelerating effect of the injections
« on the opening of the vagina and the proliferation of
« the vagina under the influence of the injections » (2).

GOORDMAGTICH et AMERLINK adoptent également, l'année suivante, la thèse d'un antagonisme hormonal pour

premier exemple, et le plus typique, reste l'arrêt du cœur en diastole par excitation du vague. La caractéristique d'une telle action est dans le contraste qui existe entre la nature excitante de la cause et la forme dépressive de l'effet obtenu. Qui pourrait assurer qu'il en soit de même dans les conflits entre hormones ?

(1) Les résultats décrits plus haut impliquent une action antagoniste entre la folliculine et l'action neutralisante du corps jaune persistant.

(2) L'énorme et permanent corps jaune qui existe chez l'animal hystérectomisé et au cours de la grossesse tend à contre-carrer l'effet accélérateur des injections sur l'ouverture du vagin et la prolifération vaginale sous l'influence des injections.

expliquer, chez la Souris, la non-activité de la folliculine en présence d'un corps jaune actif.

LIPSCHUTZ et ADAMBERG sont arrivés au même résultat.

Ces expériences sont convaincantes. Seules, celles de LOEB et KOUNTZ appellent des réserves. Nous avons montré avec R. COURRIER et R. KEHL, la restriction qu'il fallait apporter aux conclusions tirées par ces auteurs de leurs recherches sur le Cobaye gestant. Au cours de la seconde partie de la grossesse, si les injections répétées de folliculine ne peuvent tirer la muqueuse vaginale de son état de repos, ce n'est point à l'action empêchante du corps jaune qu'il faut attribuer ce résultat. En effet, chez la femelle gestante castrée — ne présentant donc plus de corps jaune et dont la grossesse évolue normalement — l'injection de 30 à 80 unités-Rat de folliculine n'a pas davantage d'action sur l'épithélium vaginal, alors que les mêmes doses déclenchent chez la femelle castrée non gestante une réaction vaginale maxima.

On ne peut donc, dans ce cas particulier, parler d'antagonisme actif; du reste cette inertie vaginale se fait ressentir à un degré moindre dans les jours qui suivent la mise-bas. Nous ignorons actuellement la cause de ce phénomène.

REYNOLDS et ALLEN (1932), MEYER et ALLEN (mars 1933), ont également étudié cette action neutralisante du corps jaune sur la folliculine au moyen d'injections simultanées de progestine et d'hormone folliculaire. Nous ne faisons que citer ces auteurs, nous réservant d'examiner ultérieurement de plus près leurs expériences qui comportent d'autres enseignements.

Quoi qu'il en soit, la neutralisation de l'hormone folliculaire par le corps jaune est unanimement admise à l'heure actuelle; mais cette action antiœstrale ne semble pas très accusée, quand on s'adresse au test vaginal. De

fait, quand on injecte simultanément folliculine et progestine, le plus souvent, la première de ces hormones manifeste seule son activité, paraissant ainsi surpasser l'action de l'autre (R. COURRIER, expérience inédite).

BROUHA et SIMONNET signalent de leur côté (1929) que la folliculine peut agir malgré l'existence d'un corps jaune: « Nous voyons que, dans les conditions d'hyperstimulation ovarienne que réalise l'injection de lobe antérieure d'hypophyse ou d'urine gravidique, les rapports normaux entre corps jaune et folliculine sont rompus et que l'action *inhibitrice* du corps jaune vis-à-vis de la folliculine ne s'exerce pas. »

Mais on doit songer que le corps jaune a une activité éphémère; la présence de parenchyme lutéinique dans un ovaire ne signifie pas que ce parenchyme soit nécessairement actif. On verra dans la partie réservée aux recherches originales que nous avons révélé l'activité du corps jaune par la technique du déciduome.

*
* *

Si l'action empêchante du corps jaune sur la folliculine paraît jouer souvent de façon modérée (1), la folliculine, par contre, nous semble s'opposer plus facilement à l'activité lutéinique. Ce fait, qui fut mis en évidence au Laboratoire d'Histologie d'Alger, est riche de conséquences. Il expliquerait l'avortement folliculonique dont la réalité et le mécanisme sont actuellement discutés.

(1) Nous mentionnerons dans le chapitre réservé à la discussion les premiers résultats obtenus par M. VOTQUENNE dans des recherches encore inédites effectuées au Laboratoire d'Histologie d'Alger. Ces recherches montrent clairement l'influence de la quantité relative des deux hormones en présence sur le sens de l'antagonisme.

En 1925, BROUHA et SIMONNET publient que le liquide folliculaire injecté à des Rates, en fin de grossesse, ne provoque aucune manifestation particulière et notamment n'entraîne pas d'avortement.

Cependant WIESNER (1925), SMITH (1926) déclenchent cet avortement en injectant de la folliculine à doses élevées à des femelles gestantes.

PARKES et BELLERBY (1926), par l'administration de folliculine, interrompent la gestation de la Souris blanche et constatent l'apparition d'une phase œstrale. Ils notent que, si au début de la grossesse de petites doses — 1 à 5 U.S. — suffisent à déclencher cet accident, de grandes quantités sont nécessaires vers la fin. Ils écrivent : « Since the œstrus inhibiting function of the corpora lutea is overridden, it is possible that the function relating to the maintenance of pregnancy is also suppressed » (1).

En juin 1930, PARKES devient moins affirmatif ; il constate que la folliculine utilisée seule, à des doses de 380 US, ne provoque pas, dans tous les cas, l'avortement chez la Souris blanche. Elle le détermine sûrement si son injection est associée à celle d'ocytocine, qui de son côté, employée isolément, est incapable d'une telle action abortive.

En juillet de la même année, PARKES, s'il admet encore la possibilité de l'avortement folliculinique, rejette complètement la réalité d'un antagonisme entre folliculine et corps jaune ; il en donne la raison : « the administration of large amounts of œstrin during pseudo-pregnancy has no effect on the usual uterine and mammary changes occurring during this phase. It may be

(1) Puisque la fonction du corps jaune neutralisant l'œstrus est surpassée (par un excès de folliculine), il est possible que le corps jaune n'ait plus la capacité de maintenir la grossesse.

« concluded, therefore, that œstrin is not antagonistic
« to the action of the luteal hormone » (1).

Dès lors, il semblait qu'on dût abandonner l'explication de l'avortement folliculinique par l'antagonisme : folliculine-corps jaune, et se rallier à l'opinion formulée par SIMONNET en 1927, à savoir que l'injection de folliculine était susceptible de : « causer l'avortement
« soit en déterminant des hémorragies inter-utéro-placentaires par distension de l'utérus, soit en provoquant des contractions rythmiques exagérées de l'organe. » Et l'auteur ajoutait : « ce dernier phénomène
« pourrait d'ailleurs être une des causes de l'accouchement normal. »

En somme, on en venait à dire que la folliculine pouvait déclencher l'avortement par une action locale sur l'utérus.

En 1931, KELLY obtient l'avortement folliculinique chez le Cobaye et précise qu'il faut augmenter les doses de folliculine à mesure que la grossesse avance en âge. Il ne donne aucune explication de ce phénomène, mais insiste sur le fait que l'injection de folliculine a provoqué, à fortes doses, dans de nombreux cas, la mort de la mère et des fœtus.

A la même époque, LEVIN, KATZMANN et DOISY, expérimentant sur le Rat, ne peuvent déclencher l'avortement en injectant des solutions de theeline et de theelol (ceto-hydroxy - et trihydroxy - folliculine cristallisée) après la nidation de l'œuf. Ils supposent que les auteurs qui ont réussi à interrompre la gestation avec des extraits folliculiniques employaient en réalité des prépa-

(1) L'administration de grandes quantités de folliculine pendant la pseudo-grossesse n'a aucune action sur les changements habituels utérin et mammaire qui surviennent pendant cette période. On peut conclure par conséquent que la folliculine n'est pas antagoniste des hormones du corps jaune.

rations renfermant des produits toxiques. Ceci expliquerait la mortalité rapportée par KELLY.

Et ROBSON semble apporter confirmation de ce point de vue : il provoque l'expulsion spontanée des fœtus par la simple injection à la mère d'extraits placentaires dépourvus de folliculine.

*
* *

Ainsi, par ces recherches, le problème, loin de recevoir sa solution, apparaissait de plus en plus complexe. Du long exposé de ces travaux, ressortent en effet la discordance des résultats et l'impossibilité d'en tirer une conclusion logique.

Nous nous sommes efforcés, à notre tour, d'apporter quelque clarté sur ce point de physiologie ovarienne. Nous tâcherons de préciser si, vraiment, la folliculine s'oppose à l'action du corps jaune et si, par là, elle est capable de déclencher l'avortement.

DEUXIÈME PARTIE

Recherches Originales

Généralités.

- CHAPITRE I. — L'antagonisme hormonal objectivé
chez le Cobaye par le test du
déciduome provoqué de LOEB.
- CHAPITRE II. — L'antagonisme hormonal objectivé
chez la Lapine par le test de la
dentelle de BOUIN et ANCEL.
- CHAPITRE III. — L'avortement folliculinique provo-
qué chez la Lapine.

RECHERCHES ORIGINALES

Généralités.

Plusieurs séries de recherches ont été entreprises dans le laboratoire de notre Maître, le Professeur COURRIER, par lui-même et par ses collaborateurs, en vue d'établir, s'il existe ou non, un antagonisme fonctionnel entre les deux hormones ovariennes.

Nous avons déjà signalé les arguments importants qu'il avait fournis (1926 et 1928) en faveur du dualisme des hormones sexuelles, à une époque où de nombreux endocrinologistes défendaient l'unicisme.

De 1930 à 1933, soit seul, soit en collaboration avec R. KEHL, le Professeur COURRIER a publié plusieurs notes relatives à l'action de la folliculine sur la phase lutéinique et à l'avortement folliculinique chez le Lapin. Ces diverses expériences n'avaient pu être effectuées, à ce moment, avec des solutions de folliculine cristallisée. Mais elles montraient pour la première fois que l'hormone folliculaire, administrée pendant la phase lutéinique, s'opposait aux modifications utérines nécessaires à la nidation de l'œuf et conditionnées par le corps jaune.

Au laboratoire d'histologie d'Alger, Mlle A. BROUHA, de Liège, a étudié en 1932 l'influence empêchante de la folliculine sur le déciduome du Lapin et, actuellement, M. VOTQUENNE, de Bruxelles, recherche si cette même action s'exerce sur le déciduome du Rat (1).

(1) On trouvera dans l'index bibliographique la liste complète des publications du Laboratoire sur l'antagonisme hormonal ovarien.

Pour préciser que l'antagonisme entre les deux hormones ovariennes et surtout la neutralisation de l'activité du corps jaune par la folliculine, représente bien un phénomène physiologique très général, nous avons à notre tour, et sous la direction de notre Maître, utilisé à nos expériences deux espèces d'animaux

— le Cobaye

— le Lapin.

Chez le Cobaye, à l'aide de techniques dont nous verrons plus loin le détail, nous avons recherché l'action paralysante de la folliculine sur le corps jaune par le test du déciduome provoqué de LOEB.

Chez la Lapine, nous avons vérifié la réalité — niée par certains auteurs américains — de l'avortement folliculinique par injection de folliculine cristallisée provenant de l'étalon international.

Les injections de doses croissantes de l'hormone cristallisée ont permis de fixer plus exactement la valeur de l'antagonisme (1) et d'étudier les transformations profondes que subit l'utérus soumis à l'influence simultanée des deux hormones ovariennes.

Les interventions ont été effectuées par notre Maître, le Professeur COURRIER, toutes par la voie dorso-lombaire qui a l'avantage à la fois d'être pratique et de diminuer les risques opératoires.

(1) Les résultats obtenus ont été consignés dans deux notes préliminaires.

R. COURRIER et R. RAYNAUD. — Expériences d'antagonisme humoral ovarien réalisées avec l'étalon international de folliculine cristallisée. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, T. CXV, p. 299.

R. COURRIER et R. RAYNAUD. — Etude quantitative de l'avortement folliculinique provoqué chez la Lapine par l'hormone cristallisée. Réalisation d'un avortement partiel. *C. R. Soc. Biol.* d'Alger, mai 1934.

CHAPITRE PREMIER

L'ANTAGONISME HORMONAL OBJECTIVÉ CHEZ LE COBAYE PAR LE TEST DU DÉCIDUOME PROVOQUÉ DE LOEB.

Principe de la technique.

Comme l'a montré LOEB, l'activité du corps jaune se révèle chez le Cobaye, après irritation de l'endomètre, par l'apparition d'un déciduome. L'expérience va consister à juger de l'action paralysante de la folliculine sur l'activité lutéinique d'après le degré d'intensité de la réaction déciduale.

Il est indispensable, pour apprécier cette neutralisation, d'opérer en présence de corps jaune d'activité semblable. Cette condition se trouve remplie, si l'on expérimente quelques jours après l'accouchement. En effet, chez le Cobaye, la ponte ovulaire s'effectue régulièrement une vingtaine d'heures après la mise-bas (LAMS) et, cinq jours après, l'ovaire renferme invariablement des corps jaunes actifs de même âge. L'irritation de l'endomètre par la mise en place d'un fil, au 5^e jour après le part, fait alors apparaître un déciduome qui est extrêmement volumineux six jours après l'agression.

Et le problème se pose ainsi : l'injection de folliculine sera-t-elle susceptible de réduire et même de s'opposer à cette manifestation de l'activité lutéinique ?

Nous avons cherché à le résoudre en injectant l'hormone folliculaire à différents moments :

Dans une première série d'expériences, à partir du jour où nous irritons l'endomètre (cinq jours après l'accouchement).

Dans une seconde série, à partir du jour même de la mise-bas; c'est-à-dire dès les premières heures de l'activité lutéinique.

Par ailleurs, il nous a paru intéressant de rechercher si l'ablation des corps jaunes au 6^e jour — au moment de l'irritation endométrale — empêchait l'apparition d'un déciduome, ou si la sensibilisation antérieure par l'hormone lutéinique suffisait à déclencher la prolifération déciduale, nous réservant dans l'affirmative d'étudier l'action de la folliculine dans ces conditions d'expérience.

Enfin, nous avons pensé à injecter la folliculine à des femelles gestantes peu de temps avant l'accouchement. Le mécanisme d'action de cette hormone peut, dans ce cas — comme nous le verrons ultérieurement — être l'objet d'interprétations différentes.

*
* *

Nous allons donc envisager successivement les réactions de la muqueuse utérine :

1 — chez les animaux témoins.

2 — chez les animaux folliculinisés :

a — à partir du jour de l'irritation endométrale,

b — à partir du jour de la mise-bas.

- 3 — chez les animaux qui ont subi l'ablation des corps jaunes.
- 4 — chez les animaux qui ont subi l'ablation des corps jaunes et reçu une certaine dose de folliculine.
- 5 — chez les animaux folliculinisés avant la mise-bas.

*
* *

I. — Les réactions de la muqueuse utérine chez les animaux témoins.

Schéma d'expérimentation.

Des Cobayes mettent bas. On a soin de surveiller attentivement ces animaux pour connaître à quelle date exacte s'est produit le fait. On les opère cinq à six jours après.

A l'intervention, on note l'état des ovaires, le nombre des corps jaunes et leur activité, jugée d'après le degré de vascularisation qu'ils offrent. On passe dans la corne utérine, traversant soigneusement l'endomètre, un fil (1) qui, laissé à demeure, provoque l'irritation des cellules du chorion utérin. On peut également traumatiser, et

(1) On peut placer plusieurs fils dans la corne utérine, on obtient ainsi plusieurs déciduomes, mais il est possible que la réaction déciduale provoquée au niveau de chaque fil se traduise par une tumeur de dimensions plus réduites.

même inciser la corne utérine ce qui permettra à l'hypertrophie déciduale de faire hernie par cette brèche.

Six jours après l'agression, on sacrifie l'animal et on apprécie la réaction des cornes utérines.

Protocoles d'expériences.

COBAYE 104. — Met bas le 27 décembre 1929. Six jours après le part, le 2 janvier, incision lombaire à droite. On trouve un ovaire avec deux corps jaunes bien vascularisés et volumineux; la corne est grosse. On passe un fil dans la région médiane en ayant bien soin de traverser la lumière utérine pour léser sûrement la muqueuse utérine.

Le 8 janvier, l'animal est sacrifié. L'ovaire droit contient deux corps jaunes pâles; le gauche, un corps jaune également pâle. *La corne utérine présente une tumeur volumineuse au niveau du fil; l'examen microscopique décèle qu'il s'agit d'un superbe déciduome; la corne gauche est très petite.*

Présence de lait dans les mamelles. L'épithélium vaginal est au repos total.

COBAYE 116. — Met bas le 2 février 1930. Cinq jours après le part, le 7 février, on passe un fil dans la corne droite; on note que l'ovaire renferme deux corps jaunes jeunes et très vascularisés.

Sacrifié le 13 février, l'animal présente *au niveau du fil un déciduome volumineux*. La corne témoin est bien plus petite. Les ovaires renferment des corps jaunes devenus assez pâles.

La mamelle est gorgée de lait, l'animal allaitait un petit. L'épithélium vaginal est au repos.

COBAYE 130. — Met bas le 5 février 1930. Le 10 février, on place un fil dans la corne droite; sur l'ovaire droit, on note l'absence de corps jaune vascularisé, mais il reste des traces d'un corps jaune ancien. (Corps jaune gestatif).

Animal sacrifié le 16 février. Au niveau du fil, à droite, *présence d'un superbe déciduome*. A gauche, bien que l'on n'ait pas passé de fil, la corne utérine est très hypertrophiée; elle est également le siège d'une réaction déciduale en rapport vrai-

semblablement avec une déchirure faite à cet endroit au moment de l'opération. On ne voit pas nettement de corps jaune mais l'examen histologique révèle l'existence d'un corps jaune assez jeune, non saillant à la surface de l'ovaire et que l'on distingue aisément des anciens corps jaunes gestatifs.

COBAYE 138. — On injecte à cette femelle, le 15 février 1930, le contenu d'une ampoule de prolan (1) (BAYER).

Les 16, 17 et 18 février, le contenu d'une demi-ampoule, le 18, la femelle met bas.

Le 24, incision à droite; on trouve au niveau de l'ovaire des corps jaunes assez rouges, mais le paraissant moins qu'habituellement. On passe un fil dans une corne utérine.

Le 3 mars, l'animal est sacrifié. Au niveau du fil, il existe un *déciduome très volumineux*. Sur les ovaires, on constate la présence de quelques corps jaunes saillants, pâles, et de taches sombres (follicules hémorragiques).

Mamelles grosses contenant cependant très peu de lait.

COBAYE 158. — Met bas le 18 mars 1930. Le 23 mars, on passe un fil dans la corne utérine droite; de ce même côté, l'ovaire contient un corps jaune vascularisé. Un autre corps jaune vascularisé est également visible sur l'ovaire gauche.

Le 29 mars, l'animal est sacrifié. Au niveau du fil, *est apparu un superbe déciduome*. Un corps jaune pâle est noté sur chaque ovaire.

La glande mammaire contient beaucoup de lait.

COBAYE 171. — Mise-bas le 29 mai 1930. Opération le 3 juin. A droite, l'ovaire contient un corps jaune très vascularisé; on passe 2 fils dans la corne utérine, dont un après incision de l'organe. A gauche, l'ovaire ne présente pas de corps jaune visible; on passe un fil dans la corne utérine.

L'animal est sacrifié le 9 juin. On trouve de *très beaux déciduomes* bien qu'il n'y ait eu qu'un seul corps jaune. Au niveau de l'incision faite dans la corne utérine droite, le tissu décidual fait hernie. Le corps jaune, qui était très rouge le 3 juin, est maintenant devenu très pâle.

Sécrétion lactée abondante.

(1) L'expérience 138 fut entreprise en vue d'autres recherches.

Résultats.

Dans tous les cas, et de façon constante, il apparaît au niveau de la corne utérine, dont l'endomètre a été irrité par le fil, un déciduome volumineux. On a chaque fois vérifié la structure histologique de la tumeur développée au contact du fil, pour ne pas confondre la réaction déciduale avec une simple tumeur inflammatoire.

Soulignons qu'il est extrêmement important de connaître exactement la date de la mise-bas, sinon on pourrait, chez des femelles normales, n'obtenir que des déciduomes de dimensions réduites.

L'expérience suivante en est l'illustration :

COBAYE 169. — On ne sait pas exactement la date de la mise-bas, on la situe approximativement vers le 18 mai 1930. On opère le 23 mai. A droite, on remarque sur l'ovaire des corps jaunes vascularisés qui paraissent plus petits que normalement. La corne est volumineuse, on y passe un fil. A gauche, l'ovaire contient un corps jaune vascularisé, également petit. On passe un fil dans la corne utérine gauche qui est de dimensions normales.

L'animal est sacrifié le 29 mai. Sur les ovaires, existent des corps jaunes pâles. A droite, la corne est volumineuse au niveau du fil; à gauche, elle n'est pas hypertrophiée.

A l'examen histologique, on constate que la *réaction déciduale est très faible* à droite et à gauche. La différence de volume des cornes utérines est antérieure à la mise en place des fils: l'une d'elles avait été gravide.

Il est probable que dans cette expérience le fil a été mis en place trop tard — vraisemblablement plus de cinq jours après l'accouchement, au cours du déclin de la phase lutéinique — ce qui explique la faible intensité de la réaction déciduale.

*
* *

II. — Les réactions de la muqueuse utérine chez les animaux folliculinisés.

A. — *Injectons pratiquées à partir du jour de l'agression (5^e jour après la mise-bas).*

Schéma d'expérimentation.

Dans cette série d'expériences, on administre par voie sous-cutanée des doses de folliculine variables suivant les animaux. La première injection est faite le jour même de la mise en place du fil, dans la plupart des cas.

Protocoles d'expériences.

COBAYE 105. — Met bas le 27 décembre 1929. Le 2 janvier, incision à droite: on trouve 2 corps jaunes jeunes et vascularisés sur l'ovaire. On passe un fil dans la corne utérine droite.

Le 5 janvier, injection de 20 unités-rat de folliculine en solution huileuse. La même dose est répétée le lendemain, 6 janvier, soit au total 40 unités-rat.

On sacrifie l'animal le 8 janvier: sur l'ovaire droit, on retrouve les deux corps jaunes moins vascularisés mais plus sail-lants. Sur l'ovaire gauche, on ne note pas de corps jaune. Au niveau du fil passé dans la corne droite, *il existe un volumineux déciduome*. La corne gauche est normale d'apparence. Il n'y a pas de lait dans les mamelles, le vagin est au repos.

COBAYE 113. — Met bas le 22 janvier 1930. Le 27 janvier, on passe un fil dans une corne utérine; on note la présence de corps jaunes très vascularisés et on injecte 20 unités-rat de folliculine en solution huileuse.

Les 28, 29, 30 et 31 janvier, injection quotidienne de 20 unités-rat de folliculine. L'animal a reçu au total 100 unités-rat.

Autopsie le 2 février: la corne utérine où le fil a été passé est le siège d'adhérences, mais il n'y a pas de différence de volume entre les deux cornes utérines. *Il existe cependant un déciduome histologique.* Le vagin est au repos.

COBAYE 118. — Met bas le 3 février 1930. Le 8 février, on passe un fil dans la corne droite; l'ovaire correspondant renferme un corps jaune très vascularisé.

Le 8 février, injection de 20 unités-rat de folliculine en solution huileuse. Les 9, 10, 11 et 12 février, injection de 40 unités-rat de la même solution. Le 13 février, injection de 10 unités-rat. L'animal a donc reçu en tout 190 unités-rat de folliculine.

Il est sacrifié le 14 février. La corne gauche n'existe pas (agénésie). A droite, le fil n'a provoqué aucune hypertrophie visible à l'œil nu. *Histologiquement il existe un déciduome peu développé.* Le vagin est au repos.

COBAYE 172. — Met bas le 6 juin 1930. Le 8 juin, la symphyse pubienne est déjà refermée.

On opère l'animal le 11 juin. A droite, on trouve un ovaire avec 2 corps jaunes très vascularisés. On passe 2 fils dans la corne utérine, dont un après incision. A gauche, l'ovaire présente deux corps jaunes également très vascularisés.

On injecte de la folliculine GREMY en solution huileuse les 11, 12, 13, 14, 15 et 16 juin. La dose totale administrée est de 480 unités-rat.

L'animal est sacrifié le 17 juin. La symphyse pubienne est fermée. Les ovaires renferment des corps jaunes pâles. Les cornes utérines sont volumineuses et se contractent; il n'y a pas hernie de tissu décidual à droite.

Au microscope, on constate une légère réaction déciduale. Vagin au repos. Un peu de lait dans les mamelles.

Résultats.

Dans cette série d'expériences, la folliculine a agi très nettement sur le développement du déciduome. Elle réduit la tumeur jusqu'à la rendre invisible à l'œil nu et décelable seulement au microscope. A l'augmenta-

chez les Cobayes folliculinisés à partir du jour de l'agression

COBAYE N°	DOSE DE FOLLICULINE INJECTÉE	RÉACTION UTÉRINE	RÉACTION VAGINALE
Cobaye N° 105	40 U-R	Déciduome volumineux.	Vagin au repos.
Cobaye N° 113	100 U-R	Déciduome histologique.	Vagin au repos.
Cobaye N° 118	190 U-R	Déciduome histologique peu développé.	Vagin au repos.
Cobaye N° 172	480 U-R	Légère réaction déciduale.	Vagin au repos.

tion de la dose injectée correspond une diminution de la réaction déciduale.

Si les doses restent inférieures à 100 unités-rat, la tumeur est visible à l'œil nu. Au-dessus de 100 unités-rat, il se produit une réaction déciduale réduite qui ne se décèle qu'au microscope.

Bref, on constate que les injections de folliculine, quelle qu'en soit la dose, n'ont pu empêcher complètement l'apparition du déciduome.

Dans tous les cas, le vagin reste au repos : les cellules de son épithélium ne décèlent aucune activité mitotique.

B. — *Injectons pratiquées à partir du jour de la mise-bas.*

Schéma d'expérimentation.

La première injection d'hormone folliculaire est faite le jour qui suit la mise-bas, dans la plupart des expériences; elle coïncide avec le début de la phase lutéinique. Après cette imprégnation de l'organisme par la folliculine — pendant cinq jours — on place le fil irritant qui va révéler le degré de l'activité lutéinique.

Les animaux sont sacrifiés six jours après l'intervention.

Protocoles d'expériences.

COBAYE 107. — Terme de la gestation: 12 janvier 1930. Le 18 janvier, l'animal est opéré: on passe un fil dans la corne utérine droite. On note, du même côté, des corps jaunes récents sur l'ovaire.

La veille, 17 janvier, on avait injecté 20 unités-rat de folliculine en solution huileuse. Les 18, 21 et 22, nouvelles injections de 20 unités-rat de la même solution. Au total, l'animal a reçu 80 unités-rat d'hormone folliculaire.

A l'autopsie, le 24 janvier, on constate que les ovaires présentent des corps jaunes pâles. Au niveau du fil, une légère hypertrophie de la corne utérine, avec présence d'une goutte de pus. La différence par rapport à la corne témoin est insignifiante. *De visu*, le déciduome n'est donc pas net. *Cependant, microscopiquement, il existe une réaction déciduale.*

Le vagin est au repos. Sécrétion lactée.

COBAYE 185. — Mise-bas le 8 décembre 1930. Le 9 décembre, on injecte 20 unités-rat de folliculine aqueuse. Les 10, 11 et 12, 40 unités-rat; le 13, 20 unités-rat. L'animal reçoit donc 160 unités-rat.

Le 14 décembre, on opère: à droite se trouve l'ancienne corne gestante; sur l'ovaire, un jeune corps jaune peu vascularisé. On passe un fil en incisant la corne utérine. A gauche, l'ovaire est petit sans corps jaune visible; on passe un fil dans la corne utérine.

Le 20 décembre, on sacrifie l'animal. A gauche, il n'existe aucune tumeur. A droite, bien qu'il y ait un tissu de sclérose autour du fil, *l'examen histologique de la pièce ne montre aucune réaction déciduale.*

COBAYE 196. — Mise-bas le 7 février. Du 8 au 12 février, on injecte en tout 220 unités-rat de folliculine en solution huileuse.

Le 12 février, on place un fil dans la corne utérine droite et dans la corne utérine gauche. Sur l'ovaire droit, un jeune corps jaune peu vascularisé. Sur l'ovaire gauche, 2 jeunes corps jaunes peu vascularisés.

L'animal est sacrifié le 18 février. Il n'y a pas de tumeur visible au niveau du fil, ni de déciduome histologique.

COBAYE 186. — Mise-bas le 19 décembre 1930. Le 20 décembre, par une incision dorsale à droite, on se rend compte qu'il y a plusieurs corps jaunes petits et très vascularisés. Le soir, on injecte 40 unités-rat de folliculine en solution huileuse. La symphyse pubienne est alors fermée.

Du 21 au 24, on injecte 210 unités-rat. Soit, au total, 250 unités-rat de folliculine.

Opération le 25 décembre. La symphyse est entr'ouverte. Sur l'ovaire gauche on n'observe rien. Sur l'ovaire droit, présence de corps jaunes très pigmentés (grossesse) et de deux corps jau-

nes récents pâles. On passe un fil en incisant la corne utérine gauche.

Autopsie le 31 décembre. La symphyse est refermée. Les cornes utérines sont encore grosses. Sur l'ovaire, on note des corps jaunes de grossesse, des corps jaunes de lactation et des follicules volumineux. *Il n'y a pas de réaction déciduale, même microscopique, au niveau du fil.*

Le vagin a réagi.

COBAYE 187. — Fin de la gestation le 21 décembre 1929. Le 22 décembre on opère, et l'on note sur l'ovaire deux corps jaunes dont l'un, jeune, est vascularisé, l'autre sclérosé. La symphyse est fermée.

Le même jour, on injecte 40 unités-rat de folliculine en solution huileuse et on continue les jours suivants jusqu'au 26. La dose totale injectée est de 270 unités-rat.

Le 26, la symphyse pubienne est nettement entr'ouverte.

Le 27, on passe un fil dans la corne utérine droite qui est volumineuse. De ce même côté, il existe un corps jaune peu vascularisé. On passe également un fil sur la corne gauche qui est plus petite. On note sur l'ovaire trois corps jaunes plus congestionnés.

L'animal est sacrifié le 2 janvier 1930. La symphyse est fermée. Les cornes sont encore assez grosses, *mais il n'y a pas trace de déciduome, même histologiquement.*

Les ovaires renferment des corps jaunes de grossesse et de lactation. Il y a des follicules assez gros. Le vagin a réagi dans sa partie supérieure qui est la plus sensible.

COBAYE 149. — Mise-bas le 3 mars 1930. Du 3 au 12 mars, on injecte le contenu de 37 ampoules d'hormovarine BYLA ou de folliculine en solution aqueuse ou huileuse. L'animal a reçu environ 370 unités-rat de folliculine.

Entre temps, le 8 mars, on a passé un fil dans la corne utérine droite et on note que l'ovaire droit renferme des corps jaunes jeunes mais moins vascularisés que normalement.

Le 14 mars, à l'autopsie, on ne constate, au niveau du fil, aucune modification; la corne gauche est beaucoup plus grosse que la droite, elle a dû être gravide et n'a pas subi l'invololution habituelle.

Même à l'examen histologique, il n'y a pas de déciduome.

Le vagin a nettement réagi. Les mamelles ne contiennent plus de lait, mais du colostrum.

COBAYE 173. — Mise-bas le 15 juin 1930. Le 16 juin, l'animal reçoit 60 unités-rat de folliculine GREMY, en solution huileuse. La symphyse pubienne est presque refermée. Le 17, la symphyse est fermée et, de ce jour au 24 juin, on injecte matin et soir 40 unités-rat de folliculine. Soit au total: 700 unités-rat.

Entre temps, on a opéré l'animal le 20 juin. A droite, on note la présence d'un corps jaune congestionné; les cornes sont volumineuses, on place sur chacune d'elle un fil. Sur l'ovaire gauche, corps jaune très vascularisé.

Le 21 juin, la symphyse s'ouvre nettement.

Le 26 juin, autopsie; la symphyse est encore ouverte; l'utérus est très volumineux comme après l'accouchement; l'involution normale du postpartum ne s'est pas produite. Les fils passent bien dans l'endomètre *mais il n'y a pas trace de réaction déciduale.*

Le vagin présente une réaction très nette.

COBAYE 167. — Mise-bas le 20 mai. Du 21 au 30 mai, on injecte 760 unités-rat de folliculine.

Au cours de cette période, le 26 mai, on place un fil dans la corne utérine droite et on note que l'ovaire droit renferme quatre corps jaunes saillants légèrement vascularisés. On passe également un fil dans la corne utérine gauche; l'ovaire du même côté renferme un corps jaune pâle et un corps jaune vascularisé. On a remarqué que les corps jaunes paraissent moins congestionnés que normalement.

Le 1^{er} juin, l'animal est sacrifié. La symphyse pubienne est encore largement ouverte. Les cornes utérines sont restées très développées (comme après la mise-bas). Il n'y a pas de tumeur au niveau des fils qui traversent bien l'endomètre.

Microscopiquement, il n'y a pas de déciduome. Le muscle est très développé et l'endomètre est mince.

Le vagin présente une légère réaction.

Résultats.

La technique, utilisée dans ce groupe d'expériences, permet d'obtenir une neutralisation complète de l'activité lutéinique par la folliculine. La lecture des protocoles montre, en effet, qu'à partir de la dose de 160 unités-rat, la folliculine a entravé complètement

**Les réactions de la muqueuse utérine
chez les Cobayes folliculinisés depuis le jour de la mise-bas**

COBAYE N°	DOSE DE FOLLICULINE INJECTÉE	RÉACTION UTÉRINE	RÉACTION VAGINALE
Cobaye N° 107	80 U-R	Déciduome histologique nulle nulle nulle nulle nulle nulle nulle	Vagin au repos.
Cobaye N° 185	160 U-R		Vagin au repos.
Cobaye N° 196	220 U-R		Vagin au repos.
Cobaye N° 186	250 U-R		Le vagin a réagi.
Cobaye N° 187	270 U-R		Légère réaction.
Cobaye N° 149	370 U-R		Réaction nette.
Cobaye N° 173	700 U-R		Réaction nette.
Cobaye N° 167	760 U-R		Légère réaction.

l'action des corps jaunes sur l'endomètre puisqu'il n'y a de déciduome reconnaissable ni macroscopiquement, ni microscopiquement.

Le jour de l'intervention, les corps jaunes de lactation paraissent moins vascularisés que normalement.

Le vagin réagit le plus souvent médiocrement à la folliculine, ce résultat qui contraste avec l'action habituelle si nette de la folliculine s'explique par le « phénomène de l'inertie vaginale » de la grossesse, inertie qui semble se prolonger encore après la mise-bas comme nous l'avions fait remarquer avec R. COURRIER et R. KEHL en 1929.

Une remarque chez les Cobayes 186, 187, 167 et 173 : la symphyse pubienne qui s'était normalement refermée après l'accouchement s'est ensuite entr'ouverte sous l'effet des injections de folliculine. Ces faits vont à l'encontre des hypothèses émises par certains auteurs — HISAW et WEICHERT, BROUHA et SIMONNET — qui accordent à l'hormone lutéinique deux actions différentes : l'une assurant la nidation de l'œuf, l'autre l'ouverture de la symphyse (relaxine). D'ailleurs la grossesse peut évoluer jusqu'au terme chez des femelles castrées, et malgré l'absence d'ovaires leur symphyse s'ouvre normalement.

Signalons enfin que l'involution utérine du post-partum ne s'effectue pas en présence de folliculine (voir microphotographie N° 2).

*
* *

III. -- Les réactions de la muqueuse utérine chez les animaux qui ont subi l'ablation des corps jaunes.

Comme dans nos expériences sur les animaux folliculinisés au 5^e jour après la mise-bas, nous n'avions pu réussir à faire disparaître complètement la réaction déciduale, quelle que fût la dose d'hormone injectée, nous avons été conduits à étudier cette réaction après castration au 5^e jour.

Schéma d'expérimentation.

Cinq jours après la mise-bas, lorsqu'on passe le fil dans la corne utérine, on enlève le ou les ovaires porteurs de corps jaunes actifs.

Six jours après cette intervention, on sacrifie l'animal.

Protocoles d'expériences.

COBAYE 152. — Met bas le 9 mars 1930. Le 14 mars, opération. L'ovaire droit, qui contient 4 corps jaunes jeunes et vascularisés, est enlevé. On passe un fil dans la corne utérine droite. L'ovaire gauche est sans corps jaune. On le laisse.

Le 20 mars, l'animal est sacrifié. L'ovaire restant ne présente pas de corps jaune jeune. Il y a des follicules mûrs. *Au niveau du fil, légère tumeur déciduale.*

Le vagin est activé. La mamelle renferme du lait.

COBAYE 159. — Met bas le 19 mars 1930. Le 24 mars, opération. On note sur l'ovaire droit que l'on enlève, un corps jaune vascularisé et l'on passe un fil dans la corne utérine droite. De

même à gauche, on enlève l'ovaire qui présentait des corps jaunes vascularisés et l'on passe un fil dans la corne utérine gauche.

Le 30 mars, l'animal est sacrifié. Au niveau des deux fils, il existe une légère tumeur à peine visible. *Histologiquement, il y a un déciduome net sur une corne utérine, tandis que l'on ne trouve rien sur l'autre.*

Le vagin est au repos complet. Lait dans les mamelles.

Résultats.

Ces expériences montrent que l'ablation des corps jaunes au 5^e jour n'entrave pas l'apparition d'un déciduome; mais celui-ci est moins volumineux que dans les conditions normales.

C'est la preuve que, durant les premiers jours de la phase lutéinique, l'utérus a été sensibilisé suffisamment, pour permettre, malgré la privation ultérieure des corps jaunes, une légère réaction déciduale.

Il importe de remarquer qu'après l'ablation des corps jaunes, l'apparition de la phase folliculaire suivante est plus rapide; c'est la confirmation d'un fait bien connu.

*
* *

IV. — Les réactions de la muqueuse utérine chez les animaux qui ont subi l'ablation des corps jaunes et reçu une certaine dose de folliculine.

Schéma d'expérimentation.

Chez les animaux dont on a, comme précédemment, enlevé les corps jaunes actifs, on injecte après l'intervention une certaine dose de folliculine.

Protocoles d'expériences.

COBAYE 151. — Met bas le 4 mars 1930. Le 9 mars, on passe un fil dans la corne utérine droite. L'ovaire droit ne renferme pas de corps jaune. Au contraire, on note sur l'ovaire gauche 4 corps jaunes vascularisés; on enlève cet ovaire.

Les 11, 12 et 15 mars, on injecte le contenu d'une ampoule d'hormovarine BYLA, soit au total 30 unités-rat de folliculine.

Autopsie le 15 mars. L'ovaire droit porte un corps jaune âgé et 2 corps jaunes très jeunes (mitoses), en rapport avec une ponte toute récente. *Au niveau du fil, on décèle une légère tumeur. Il y a un déciduome histologique peu étendu.*

Le vagin a réagi dans sa partie supérieure, mais il est au repos dans sa partie inférieure.

COBAYE 163. — Mise-bas le 26 mars. Le 31, on passe un fil dans la corne utérine droite et on enlève les deux ovaires (le gauche contenait un corps jaune jeune). Les 2, 3 et 4 avril, on injecte le contenu d'une ampoule d'hormovarine BYLA. Soit, au total: 30 unités-rat de folliculine.

Le 6 avril, on sacrifie l'animal: il existe au niveau du fil une très légère tumeur. *Histologiquement, on trouve un déciduome.*

Le vagin a très nettement réagi.

Résultats.

Dans ces expériences, l'injection de folliculine n'a provoqué aucun changement dans les résultats observés sur les animaux témoins de la série d'expériences précédentes. Le déciduome existe, toujours aussi peu développé. On pourrait supposer que la folliculine ne peut agir directement sur le déciduome; la moindre vascularisation des corps jaunes serait un argument en faveur d'une action de la folliculine sur ces derniers. Mais ce n'est qu'une simple suggestion.

Mais il convient de souligner également que ces expériences corroborent les résultats obtenus chez les animaux traités par la folliculine depuis le jour de l'inter-

vention (5^e jour après la mise-bas), à savoir que la folliculine aux doses les plus élevées est incapable d'empêcher, chez eux, la formation d'un déciduome.

En effet, durant les cinq jours qui ont précédé l'intervention, l'activité lutéinique a suffisamment sensibilisé le tractus génital pour permettre une réaction déciduale. L'ablation des corps jaunes ou la neutralisation de leur action par des injections de folliculine, ne peut rien contre cette sensibilisation préalable.

*
* *

V. — Les réactions de la muqueuse utérine chez les animaux folliculinisés avant la mise-bas.

Schéma d'expérimentation.

On injecte l'hormone folliculaire à des femelles gestantes dans les jours qui précèdent la mise-bas. Il est possible qu'en procédant ainsi on agisse sur les corps jaunes dès leur formation et même sur les follicules qui donneront ces corps jaunes.

Protocoles d'expériences.

COBAYE 119. — Met bas le 5 février 1930. On passe un fil le 11 février dans la corne utérine droite. L'ovaire droit présente 2 corps jaunes très vascularisés. Pendant les deux jours qui ont précédé la mise-bas, on avait injecté (3 et 4 février) 10 unités-rat de folliculine chaque jour, soit au total: 20 unités-rat de folliculine.

On sacrifie l'animal le 17 février. Sur la corne droite, *on trouve au niveau du fil un superbe déciduome*. La corne gauche ne présente rien de spécial. L'ovaire droit possède 2 corps jaunes peu vascularisés.

Vagin au repos.

COBAYE 142. — Mise-bas le 21 février 1930. Le 27, on passe un fil dans la corne droite, on constate sur l'ovaire 3 corps jaunes très vascularisés. On avait injecté, les 19, 20 et 21 février (avant la mise-bas), matin et soir, une solution aqueuse de folliculine. La dose totale correspondant environ à 60 unités-rat de folliculine.

Autopsie le 5 mars: sur les ovaires, tâches saillantes très pâles; *au niveau du fil, volumineux déciduome*. La corne gauche est petite.

Peu de lait dans les mamelles.

COBAYE 120. — Femelle pleine. Injection de 10 unités-rat de folliculine en solution huileuse les 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9 février 1930. Au total 70 unités-rat de folliculine en 7 jours avant la mise-bas, qui a lieu le 10 février.

Le 15, on passe un fil dans une corne utérine; on trouve des corps jaunes jeunes.

A l'autopsie, le 21 février, mamelles pleines de lait. *Autour du fil, déciduome peu volumineux*.

COBAYE 137. — Femelle pleine. On injecte les 10, 11, 12, 13, 14 et 15 février 1930, 10 unités-rat de folliculine en solution huileuse. Le 16 février, 20 unités-rat. Au total, 80 unités-rat de folliculine en 7 jours avant la mise-bas qui a lieu le 17.

Le 22, on passe un fil dans la corne utérine droite. L'ovaire droit contient 2 corps jaunes jeunes et vascularisés.

Sacrifié le 28 février, l'animal présente des ovaires aux corps jaunes saillants et pâles. Au niveau du fil, la corne n'est pas hypertrophiée. *Mais il y a une très légère réaction déciduale histologique*.

Vagin au repos. La mamelle sécrète.

COBAYE 146. — Femelle gestante. On lui injecte les 26, 27 et 28 février, 1^{er}, 2 et 3 mars, environ 90 unités-rat de folliculine en solution aqueuse et 10 en solution huileuse. L'animal met bas le 4 mars.

Les réactions de la muqueuse utérine
chez les Cobayes folliculinisés avant la mise-bas

COBAYE N°	DOSE DE FOLLICULINE INJECTÉE	RÉACTION UTÉRINE	RÉACTION VAGINALE
Cobaye N° 119	20 U-R	Déciduome volumineux	Vagin au repos.
Cobaye N° 142	60 U-R	Déciduome volumineux	Vagin au repos.
Cobaye N° 120	70 U-R	Déciduome moins volumineux.	Vagin au repos.
Cobaye N° 137	80 U-R	Déciduome histologique.	Vagin au repos.
Cobaye N° 146	100 U-R	Déciduome histologique.	Légère réaction.
Cobaye N° 148	100 U-R	Déciduome histologique.	Vagin au repos.
Cobaye N° 147	120 U-R	Légère réaction déciduale.	Vagin au repos.
Cobaye N° 115	160 U-R	Nulle.	Vagin au repos.

Le 9 mars, on passe un fil dans la corne utérine gauche. Les ovaires renferment des corps jaunes assez vascularisés.

L'animal est sacrifié le 15 mars. L'ovaire renferme des corps jaunes pâles. La corne utérine gauche ne renferme pas de déciduome visible, *mais il y a déciduome histologique*.

Légère réaction vaginale. Sécrétion lactée.

COBAYE 148. — Femelle gestante. Elle reçoit les 26, 27 et 28 février, 1^{er}, 2 et 3 mars, le contenu total de 10 ampoules de folliculine en solution aqueuse, ce qui correspond environ à 100 unités-rat de folliculine. Elle met bas le 4 mars.

Le 9 mars, on place un fil dans la corne utérine droite, l'ovaire droit renfermant 2 corps jaunes pâles et un autre rouge.

Le 15 mars, l'animal est sacrifié. On note sur l'ovaire droit des corps jaunes pâles et, au niveau du fil, une très légère hypertrophie de la corne utérine. *L'examen histologique montre la présence d'un déciduome* et, dans l'ovaire, des corps jaunes de grossesse et de lactation.

Vagin au repos.

COBAYE 147. — Femelle pleine. On injecte les 26, 27, 28 février 1930, les 1^{er}, 2 et 3 mars, 2 ampoules de folliculine en solution aqueuse, ce qui correspond environ à 120 unités-rat de folliculine. Mise-bas le 4 mars.

Le 9 mars, un fil est placé dans la corne utérine droite. L'ovaire droit ne renferme pas de corps jaune, l'ovaire gauche, des corps jaunes vascularisés.

Le 15 mars, à l'autopsie, on constate sur l'ovaire gauche des corps jaunes pâles. Au niveau de la corne utérine droite, pas de déciduome visible, mais il y a *un déciduome histologique à peine ébauché*.

Pas de réaction vaginale.

COBAYE 115. — Femelle pleine avec symphyse ouverte. Du 24 au 29 janvier 1930, on injecte 160 unités-rat de folliculine en solution huileuse. L'animal met bas le 29 janvier.

Le 3 février, on passe un fil dans la corne utérine droite. On ne voit pas de corps jaune récent sur l'ovaire droit.

Autopsie le 9 février. Au niveau du fil, la corne est plus volumineuse et plus vascularisée qu'à gauche; *cependant il n'y a pas de déciduome histologique*. Sur l'ovaire, il y a des corps jaunes jeunes à côté de corps jaunes de grossesse.

Le vagin est au repos. Il y a encore du lait dans la glande mammaire.

Résultats.

Les résultats sont à peu près superposables à ceux des expériences portant sur les animaux folliculinisés depuis le jour de l'accouchement. A partir de 70 unités-rat, la réaction tumorale devient moins accusée. A 100 unités-rat, il n'existe plus qu'un déciduome histologique. A 160 unités-rat, l'activité lutéinique est complètement neutralisée.

Dans l'explication du mécanisme de cette action folliculinique deux hypothèses sont à envisager.

1° On peut supposer qu'il s'agit ici, comme au cours des expériences précédentes d'un véritable antagonisme. La folliculine en solution huileuse se résorbe lentement et il est fort admissible que son action se fasse sentir encore au moment de l'apparition de la phase lutéinique (quelques heures après la mise-bas). Dès lors, ces expériences entreraient simplement dans le cadre de celles où l'on injectait la folliculine au début de la phase lutéinique, après la mise-bas. Mais, dans certains cas, nous avons usé de la folliculine en solution aqueuse qui se résorbe plus vite et le résultat fut identique. Si bien que l'hypothèse suivante est aussi à retenir:

2° L'injection de folliculine agirait sur le follicule de DE GRAAF, lésant la granulosa et, par suite les cellules lutéiniques qui en dérivent. Dans ce cas, il ne s'agirait plus d'un antagonisme fonctionnel entre folliculine et progestine.

Ces expériences montrent, en outre, que contrairement à ce qu'avait affirmé L. LOEB, l'injection de fortes doses de folliculine n'empêche pas l'ovulation.

Conclusions.

La folliculine injectée au cours de la phase lutéinique s'oppose très nettement à l'action qu'exercent les jeunes corps jaunes sur l'utérus et que l'on révèle par la technique du déciduome provoqué.

Si l'on injecte la folliculine au 5^e jour de la phase lutéinique — au moment où l'on passe le fil au travers de la muqueuse utérine — on constate que le déciduome est d'autant plus petit que la quantité de folliculine administrée est plus grande. Avec 30 unités-rat, le déciduome est aussi volumineux que normalement ; avec 100 unités-rat, la tumeur ne se voit plus à l'œil nu, mais se révèle à l'examen histologique ; même avec 480 unités-rat, la réaction microscopique n'est pas entièrement supprimée.

Mais si l'on a soin de faire agir l'hormone folliculaire dès le début de la phase lutéinique, c'est-à-dire 24 heures après la parturition, on peut obtenir la suppression totale de la réaction déciduale. Il suffit pour cela d'injecter la folliculine (150 à 200 unités-rat) dans les cinq premiers jours qui suivent l'accouchement. On passe un fil au 5^e jour et on suspend les injections. Le déciduome ne se forme pas.

Tout est question de dose et d'opportunité.

Le fait qu'on ne peut supprimer totalement le déciduome quand on intervient après le 5^e jour suggère cette idée que l'action actuelle du corps jaune n'est plus en cause. C'est ce que semblent prouver les expériences effectuées sur les animaux castrés, expériences qui donnent le même résultat. Le corps jaune, avant d'être en-

levé, a sensibilisé l'utérus et permis ainsi la formation d'un déciduome. Pas plus que la castration ovarienne, la folliculine ne peut s'opposer à la réaction. Il semblerait par là que l'hormone folliculaire n'agisse pas directement sur le déciduome, mais sur les corps jaunes, d'autant plus que ceux-ci paraissent souvent moins vascularisés qu'à l'état normal. Mais ce n'est qu'une pure hypothèse.

En ce qui concerne l'effet des injections de folliculine faites chez les femelles sur la fin de leur gestation, le problème, nous l'avons vu, est complexe :

— ou bien la folliculine retenue dans l'organisme s'y trouve encore présente et peut agir sur les corps jaunes dès leur formation. Mais les résultats sont les mêmes que la folliculine utilisée soit en solution aqueuse ou huileuse, c'est-à-dire que la résorption soit rapide ou lente;

— ou bien la folliculine lèse les cellules folliculaires, donc les cellules lutéiniques qui en dérivent; cependant la folliculine ne s'oppose pas à l'ovulation.

Ces expériences permettent encore de retenir certains faits.

La suppression précoce du déciduome par de fortes doses de folliculine ne s'accompagne pas de réaction vaginale intense car, après la mise-bas, l'inertie vaginale de grossesse persiste.

Il peut y avoir ouverture de la symphyse pubienne sous l'influence de fortes doses de folliculine.

Enfin notons l'absence de l'involution utérine normale du post-partum, lorsque l'organisme est saturé d'hormone folliculaire.

CHAPITRE II

L'ANTAGONISME HORMONAL OBJECTIVÉ CHEZ LA LAPINE PAR LE TEST DE LA DENTELLE DE BOUIN ET ANCEL

Principe de la technique.

Chez la Lapine, BOUIN et ANCEL ont établi, répétons-le, que la phase lutéinique se caractérise par une prolifération épithéliale de l'endomètre, en une sorte de dentelle qui permet la nidation de l'œuf.

Au moyen de ce test de l'activité lutéinique, nous nous sommes proposé de démontrer le pouvoir neutralisant de la folliculine sur le corps jaune.

Il est indispensable d'expérimenter à coup sûr en phase lutéinique et, chaque fois, en présence de corps jaunes de même activité. Mais ces conditions sont faciles à réaliser, précisément chez la Lapine, animal à ponte provoquée. Le seul fait de la faire couvrir, quand elle est en rut, déclenche l'ovulation une dizaine d'heures après l'accouplement : une phase lutéinique s'ensuit. On vérifie la ponte et l'apparition des corps jaunes le lendemain du coït.

Ainsi, peut-on évaluer exactement l'âge des corps jaunes. Du reste, un examen histologique de la corne uté-

rine démontrera, les jours suivants, la réalité d'une activité lutéinique en permettant de constater l'aspect en dentelle de la muqueuse, dont les végétations atteignent leur maximum de développement sept jours environ après le coït.

Nous avons recherché quelles modifications l'injection de doses progressivement croissantes de *folliculine cristallisée* — dès le début de la phase lutéinique et pendant les six premiers jours — pourrait bien apporter à la structure de cet endomètre déchiqueté qui traduit et mesure, par la complexité de ses franges, le degré de l'activité de l'hormone lutéinique, toute réduction devant s'interpréter dans le sens d'un antagonisme entre les deux sécrétions internes ovariennes.

De plus, nous avons répété les mêmes expériences au 5^e jour de la phase lutéinique, et chez des animaux castrés, et chez des animaux normaux.

Les résultats obtenus au cours de cet ensemble d'expériences nous ont fait espérer qu'il nous serait possible de hasarder une hypothèse relative au mécanisme de la menstruation chez les Primates, ce qui nous a conduit à injecter de la folliculine cristallisée, en dehors de la période d'activité lutéinique.

Pour varier les conditions d'expérimentation, nous avons enfin pratiqué des injections de folliculine, au début de la phase lutéinique, au 17^e jour d'une pseudo-grossesse.

Dans l'exposé de nos expériences, nous envisagerons successivement les modifications de la muqueuse utérine :

- 1 — chez la Lapine folliculinisée dès le début de la phase lutéinique.

- 2 — chez la Lapine folliculinisée au 5^e jour de la phase lutéinique.
- 3 — chez la Lapine castrée et folliculinisée au 5^e jour de la phase lutéinique.
- 4 — chez la Lapine folliculinisée en dehors de la phase lutéinique.
- 5 — chez la Lapine folliculinisée au déclin de la phase lutéinique.

*
* *

I. — Les modifications utérines chez la Lapine folliculinisée dès le début de la phase lutéinique.

Schéma d'expérimentation.

Une Lapine en rut est mise au mâle; le lendemain, on opère l'animal pour contrôler la réalité de la ponte puis, on injecte quotidiennement, pendant six jours, une solution de folliculine cristallisée à dose variable. Au 7^e jour, on recherche l'effet des injections, soit en sacrifiant l'animal, soit en prélevant simplement un fragment de corne utérine. Cette dernière méthode offre le grand avantage qu'elle permet d'évaluer sur pièce, ultérieurement, au 12^e jour, les modifications histologiques survenues au niveau de l'endomètre et l'on peut ainsi comparer deux états de la muqueuse à cinq jours d'intervalle. On a soin également de vérifier s'il y a eu ou non nidation.

Protocoles d'expériences.

LAPINE 91-74. — A pris le mâle le 24 novembre 1933. On opère l'animal le lendemain et on constate qu'il a pondu. De ce jour (25 novembre) au 30 novembre, on lui injecte, en 6 jours, 180 unités internationales de folliculine cristallisée.

Le 1^{er} décembre (7 jours après la ponte), on intervient à gauche et l'on constate l'existence de beaux corps jaunes sur l'ovaire, la corne utérine est rose, non fortement congestionnée. On en prélève un fragment.

Le 6 décembre, on sacrifie l'animal. On constate qu'il y a 6 nidations, 3 de chaque côté. L'ablation du fragment de la corne utérine gauche n'a pas entravé la nidation dans le reliquat de cette corne. Les fœtus sont normaux, de 9 m/m. Les ovaires présentent 6 corps jaunes et il y a des follicules déjà très gros.

L'examen histologique du fragment, prélevé 7 jours après la ponte, montre que la dentelle endométrale de BOUIN et ANCEL est normalement déchiquetée.

La muqueuse de la corne utérine prélevée le jour de l'autopsie (12 jours après la ponte) présente, dans les intervalles des nidations, une dentelle utérine d'aspect habituel: les noyaux épithéliaux se fragmentent par amitoses.

LAPINE 91-1. — A pris le mâle le 11 décembre. On opère l'animal le lendemain et on constate qu'il a pondu. De ce jour (12 décembre) au 17 décembre, on injecte, en 6 jours, 360 U.I. de folliculine cristallisée.

Le 18 décembre (7 jours après la ponte), on prélève la corne utérine droite qui est volumineuse, peu congestionnée. L'ovaire droit supporte de beaux corps jaunes vascularisés.

Le 23 décembre (12 jours après la ponte), on sacrifie l'animal. Il n'y a pas de nidation, cependant il reste encore à droite un tronçon de corne utérine apte à fonctionner. L'ovaire gauche ne présente pas de corps jaune. L'ovaire droit renferme 8 corps jaunes volumineux. Les glandes mammaires sont bien développées.

L'examen histologique du fragment, prélevé 7 jours après la ponte, montre que la dentelle utérine est moins développée que normalement. Sur un fragment prélevé le jour de l'autopsie, on constate que, malgré l'absence de nidation, la dentelle existe avec des franges plus réduites, l'épithélium offre des fragmentations nucléaires assez nombreuses.

LAPINE 91-10. — A pris le mâle le 23 décembre 1933. On opère l'animal le lendemain et on constate qu'il a pondu. De ce jour (24 décembre) au 29 décembre, on injecte en 6 jours 360 U.I. de folliculine cristallisée.

Le 4 janvier 1934 (12 jours après la ponte), on sacrifie l'animal: il n'y a pas de nidation, la corne est pâle, les ovaires ont chacun 3 ou 4 corps jaunes, qui, difficilement perceptibles à la surface de l'organe, se voient nettement sur coupe. Les mamelles sont larges, bien développées, mais paraissent en régression.

A l'examen histologique, la muqueuse utérine présente une prolifération en dentelle moins accusée que normalement. Fragmentations nucléaires épithéliales.

LAPINE 91-23. — A pris le mâle le 8 novembre 1933. On opère l'animal le lendemain et on constate qu'il a pondu. De ce jour (9 novembre), au 14 novembre, on injecte en 6 jours 400 U.I. de folliculine cristallisée.

Le 15 novembre (7^e jour après la ponte), on prélève la corne utérine gauche. Elle est un peu congestionnée.

Le 20 novembre, l'animal est sacrifié. Il n'y a pas de nidation. Les cornes sont assez petites, peu vascularisées. Il y a 3 corps jaunes pauvrement irrigués sur chaque ovaire.

L'examen histologique montre, sur le fragment de la corne utérine prélevé le 15 novembre, que la dentelle endométrale s'est développée, mais elle paraît moins frangée que d'habitude. Sur la corne utérine prélevée le jour de l'autopsie, la muqueuse présente toujours une dentelle moins déchiquetée que normalement, mais avec des fragmentations nucléaires épithéliales.

LAPINE 91-19. — A pris le mâle le 10 novembre 1933. On opère l'animal le lendemain et on constate qu'il a pondu. De ce jour (11 novembre) au 16 novembre, on lui injecte en 6 jours 520 U.I. de folliculine cristallisée.

Le 17 novembre, on prélève une corne utérine très vascularisée, mais assez petite, et l'on note de beaux corps jaunes sur l'ovaire correspondant.

On sacrifie l'animal le 22 novembre 1933; on constate que les cornes sont petites et pâles et qu'il n'y a pas de nidation. Les ovaires présentent l'un 3, l'autre 5 corps jaunes petits et peu vascularisés.

L'examen histologique montre sur le fragment prélevé le 17 novembre (7^e jour après la ponte), que la dentelle existe. Sur le fragment prélevé à l'autopsie (12 jours après la ponte), la dentelle a déjà disparu.

LAPINE 91-7. — A pris le mâle le 26 octobre 1933. On opère l'animal le lendemain et on constate qu'il a pondu. De ce jour (27 octobre) au 1^{er} novembre, on injecte 600 U.I. de folliculine cristallisée.

Le 2 novembre, soit 7 jours après la ponte, on intervient à gauche où l'on prélève un fragment d'une corne utérine volumineuse et très vascularisée.

Le 6 novembre (au 11^e jour après la ponte), on sacrifie l'animal. Il n'y a pas de nidation. La corne est très volumineuse, vascularisée, mais non hémorragique. Sur l'ovaire gauche, il existe 3 corps jaunes, sur l'ovaire droit 6 corps jaunes. Les mamelles sont bien développées et contiennent du colostrum.

L'examen histologique du fragment prélevé 7 jours après la ponte montre que la dentelle utérine est absente et que l'endomètre est fortement congestionné (voir photo). Des gaines caractéristiques de cellules vésiculeuses adventices (DUVAL) se sont bien développées aux dépens du muscle des vaisseaux; elles sont très nettes au niveau des artères de la muqueuse et du myomètre.

La muqueuse de la corne utérine prélevée le jour de l'autopsie (11^e jour), présente à l'examen histologique, une prolifération en dentelle légèrement déchiquetée, dont l'évolution est retardée (voir photo); il n'y a pas d'amitoses épithéliales. Les gaines périvasculaires se distinguent encore facilement.

LAPINE 91-22. — A pris le mâle le 23 octobre 1933. On opère l'animal le lendemain et on constate une ponte récente. Le même jour (24 octobre), on injecte 240 U.I. de folliculine cristallisée. Les 25, 26, 27, 28 et 29 octobre, on continue les injections jusqu'à concurrence de 1.260 U.I. en 6 jours.

Le 30 octobre, la Lapine est sacrifiée. Il existe 3 corps jaunes sur un ovaire, 2 corps jaunes sur l'autre. Les cornes utérines sont petites et vascularisées; les mamelles sont peu développées.

A l'examen histologique, on note que la muqueuse utérine ne présente pas de prolifération en dentelle et qu'elle est fortement congestionnée; ses capillaires sont largement dilatés et se touchent. Les manchons périvasculaires sont bien visibles.

LAPINE 90-11. — A pris le mâle le 7 septembre (n'avait qu'un ovaire). On opère l'animal le lendemain et on constate qu'il a pondu. De ce jour (8 septembre), au 13 septembre, on injecte en 6 jours 2.520 U.I. de folliculine cristallisée.

L'animal est sacrifié le 14 septembre. Sur l'ovaire, on note de beaux corps jaunes. L'utérus est violacé.

LAPINE N°	DOSES DE FOLLICULINE INJECTÉE	REACTIONS UTERINES		NIDATION
		au 6° jour	au 12° jour	
91-74	180 U-I	dentelle +++	dentelle +++	Oui
91-1	360 U-I	dentelle ++	dentelle ++	Non
91-10	360 U-I		dentelle ++	Non
91-23	400 U-I	dentelle ++	dentelle ++	Non
91-19	520 U-I	dentelle +	dentelle 0	Non
91-7	600 U-I	dentelle 0	dentelle +	Non
91-22	1.260 U-I	dentelle 0, manchons périvasculaires, hyperhémie.		»
90-11	2.520 U-I	dentelle 0, manchons périvasculaires, forte hyperhémie.		»
90-10	5.040 U-I	dentelle 0, manchons périvasculaires, hyperhémie violente, hémorragie, dégénérescence.		»

La dentelle peut être plus ou moins richement frangée et nous distinguons dentelle ++++, dentelle ++, dentelle +, nous inspirant de la terminologie d'auteurs américains. La dentelle +++ est celle qui existe normalement au 7° jour après l'accouplement.

L'examen histologique montre que la dentelle est absente, qu'il n'y a pas d'hémorragie, mais une très forte congestion avec gaines périvasculaires (voir microphoto).

LAPINE 90-10. — A pris le mâle le 6 septembre 1933. On opère l'animal le lendemain et on constate qu'il a pondu. On injecte, du 7 au 12 septembre, en six jours, 5.040 U.I. de folliculine cristallisée.

L'animal est sacrifié le 13 septembre. Sur les ovaires, on constate de nombreux corps jaunes. L'utérus est volumineux, congestionné, violacé par places.

L'examen histologique montre l'absence de dentelle. La congestion est énorme, elle s'accompagne de ruptures vasculaires et d'hémorragie dans la lumière des cornes utérines. Le chorion est infiltré d'œdème et de leucocytes. Les gaines périvasculaires sont épaisses. Des plages de dégénérescence s'étalent dans la muqueuse et la musculuse. La cavité utérine renferme du sang et des débris endométriaux.

Résultats.

Ces expériences confirment et précisent les résultats apportés précédemment par COURRIER et KEHL. Elles montrent que, dans les solutions antérieurement utilisées par ces auteurs, c'était bien l'hormone — et non quelque impureté de l'extrait — qui représentait le facteur efficient des phénomènes observés, puisque nous avons obtenu les mêmes résultats avec une solution de folliculine cristallisée provenant de l'étalon international.

De plus, nos recherches démontrent que la folliculine empêche à certaines doses la nidation de l'œuf en s'opposant au développement complet de la dentelle, c'est-à-dire à l'effet direct de la sécrétion du corps jaune.

De faibles doses (180 U.I. en 6 jours) laissent les processus normaux; il semble que l'activité lutéinique demeure intacte : la nidation s'effectue.

L'injection en six jours de 360 à 500 U.I. s'oppose au plein épanouissement de la dentelle qui apparaît moins déchiquetée. On note l'absence de nidation.

— Avec 520 U.I. la dentelle développée au 6^e jour disparaît dès le 12^e.

— Par l'administration de 600 U.I. en six jours, on suspend l'apparition du phénomène caractéristique de la phase lutéinique. La folliculine injectée a été capable de retarder pendant six jours — le temps de son injection — le développement de la dentelle; mais l'arrêt des injections permet à l'activité des corps jaunes de se manifester au 11^e jour.

— Aux doses de 2.500 U.I., la suppression de la réaction épithéliale de BOUIN et ANCEL est complète et définitive : l'endomètre devient le siège d'une hyperhémie violente; les muscles vasculaires se transforment en gaines caractéristiques.

— 5.400 U.I. de folliculine cristallisée déterminent une hémorragie suivie de la dégénérescence de la muqueuse.

Parmi les transformations de l'utérus de la Lapine au cours de ces expériences, nous devons retenir le développement des gaines périvasculaires.

MASQUELIN et SWAEN (1879) ont décrit les premiers les gaines périvasculaires que DUVAL dénomma, en 1889, « cellules vésiculeuses adventices ».

GÉRARD remarque que ces gaines apparaissent très tôt, dès le début de la gestation, autour des artères et des veines de la muqueuse utérine, qu'elles s'épaissis-

sent et qu'elles se localisent aux lieux de nidation des embryons. Il montre qu'elles sont constituées par de véritables cellules déciduales. Le placenta décidual ne sera qu'une extension de ces gaines périvasculaires.

LOEB, d'ailleurs, avait obtenu, en l'absence de gestation, mais au cours de la phase lutéinique, par la méthode du déciduome provoqué, l'apparition des gaines caractéristiques, là où se développait la lésion expérimentale.

Dans nos expériences, nous sommes également parvenus à faire apparaître les manchons périvasculaires, non plus localisés en certains points, mais généralisés à tout l'utérus, dans la muqueuse comme dans la musculuse. Il est évident que le mécanisme de leur formation doit être dans ce cas tout différent. Il ne s'agit plus ici d'un processus lié à la formation du placenta, mais vraisemblablement d'une réaction congestive qui n'apparaît, comme nous le verrons, que dans les cas de conflit entre les deux hormones.

Le résultat que nous avons enregistré avec les doses les plus élevées, c'est une hémorragie suivie de dégénérescence de l'endomètre; l'utérus est le siège d'une véritable apoplexie: la muqueuse s'œdématie; de larges plages d'involution s'étendent de la muqueuse à la musculuse; les cellules du chorion se pycnosent; il y a invasion leucocytaire; on constate une nécrose superficielle en rapport vraisemblablement avec les ruptures vasculaires.

Congestion utérine, ruptures vasculaires, dégénérescence semblent être les trois stades de ces processus d'où résulte la desquamation dans la lumière utérine de fragments de muqueuse mêlés à une quantité plus ou moins considérable d'hématies.



II. — Les modifications utérines chez la Lapine folliculinisée au 5^e jour de la phase lutéinique.

Schéma d'expérimentation.

Une Lapine est mise au mâle; 24 heures plus tard, on vérifie la ponte et la présence de corps jaunes actifs. Du 5^e au 11^e jour, on injecte en six jours une certaine quantité de folliculine. On examine les réactions de l'endomètre le 12^e jour.

Protocole d'expérience.

LAPINE 91-21. — Prend le mâle le 7 novembre. On opère l'animal le lendemain et on constate qu'il a pondu. On ligature l'oviducte gauche.

Du 12 novembre (5^e jour après le coït), au 17 novembre, on injecte en 6 jours, 370 unités-rat de folliculine.

Le 18 novembre, on sacrifie l'animal: il n'y a pas de nidation; les cornes sont petites, rouges, mais non hémorragiques. Sur l'ovaire droit, on constate 3 corps jaunes peu vascularisés; 4 sur le gauche.

L'examen histologique des cornes montre deux aspects différents. Du côté gauche, la muqueuse utérine présente la prolifération sensiblement normale en dentelle; à droite, existent des plages localisées de dégénérescence avec gaines périvasculaires, ce sont les lieux de nidation où s'est produit l'avortement.

Résultats.

Cette expérience illustre bien le phénomène de la dissociation entre la dentelle et la nidation tel que l'ont décrit COURRIER et MASSE en 1928.

*
* *

III. — Les modifications utérines chez la Lapine castrée et folliculinisée au 5° jour de la phase lutéinique.

Schéma d'expérimentation.

Une Lapine est mise au mâle. Au 5° jour, après vérification de la ponte et de la présence de corps jaunes actifs, on la castré. Pendant les six jours suivants, on injecte la folliculine, puis on sacrifie l'animal, pour juger des modifications utérines.

Protocole d'expérience.

LAPINE 91-84. — Prend le mâle le 28 octobre. Le 2 novembre, on opère l'animal: on constate qu'il a pondu; l'ovaire contient des corps jaunes. On castré la Lapine.

De ce jour (5° jour après le coït), au 7 novembre, on injecte en 6 jours 480 unités-rat de folliculine.

On sacrifie l'animal le 8 novembre. Les cornes sont très grosses, extérieurement de couleur rose, mais non violacées.

L'examen de la muqueuse utérine montre à son niveau quelques trainées hémorragiques. A la coupe histologique, il n'y a pas de dentelle, mais quelques gaines, de la congestion et par place des hémorragies.

Résultats.

Cette technique nous apporte des résultats superposables à ceux obtenus précédemment. Les modifications — notamment celles d'ordre congestif — sont moins

marquées, car l'activité lutéinique sur laquelle s'exerce la folliculine est moindre : elle ne dépend plus des corps jaunes actifs présents, mais de la sensibilisation antérieure.

*
* *

IV. — Les modifications utérines chez la Lapine folliculinisée en dehors de la phase lutéinique.

Schéma d'expérimentation.

On ne fait pas couvrir la Lapine. On vérifie par intervention qu'elle n'est pas en phase lutéinique. Dès lors, on lui injecte de la folliculine cristallisée quotidiennement pendant six jours, au bout desquels on castré l'animal. On prélève une corne pour apprécier son état histologique. Six jours plus tard, on sacrifie l'animal pour contrôler de nouveau la structure de l'endomètre.

Protocole d'expérience.

LAPINE 91-30. — Lapine opérée le 25 octobre. On constate que l'ovaire contient des follicules assez gros et qu'il n'y a pas de corps jaunes.

Du 25 au 30 octobre, on injecte en 6 jours 4.920 U.I. de folliculine cristallisée.

Le 31 octobre (7^e jour après l'opération), on intervient à nouveau et l'on castré la Lapine : les ovaires ne contenaient pas de corps jaunes, mais des follicules assez gros et non hémorragiques. On prélève la corne gauche qui est volumineuse et congestionnée. Mais l'examen histologique révèle qu'il n'y a pas de gaine périvasculaire, les vaisseaux sont dilatés, il n'y a pas d'hémorragie, ni de dégénérescence.

Le 6 novembre, soit 13 jours après la première opération, l'animal est sacrifié. La corne droite restante est petite et pâle. Il n'y a pas trace d'hémorragie, ni de manchons périvasculaires.

Résultats.

Cette expérience (à comparer au N° 91-10) montre que dans ce cas, malgré la dose importante de folliculine cristallisée injectée, les gaines périvasculaires ne sont pas apparues; il n'y a pas trace d'hémorragie. La corne s'est congestionnée sous la seule action de la folliculine. Le conflit entre les deux hormones a manqué: c'est pour cette raison, pensons-nous, que nous n'avons pu constater le phénomène de congestion hémorragique et de destruction nécrotique si accusé dans les autres expériences où la sécrétion du corps jaune était aussi en jeu. Six jours après l'arrêt des injections, l'involution utérine, comme le montre l'examen de la corne droite, s'est opérée silencieusement (1).



V. — Les modifications utérines chez la Lapine folliculinisée au déclin de la phase lutéinique.

Schéma d'expérimentation.

Cette condition d'expérience peut être facilement réalisée, au cours de la pseudo-grossesse.

(1) Il n'en est pas de même pour la Guenon castrée, chez qui l'on peut voir apparaître une hémorragie de la matrice, quelques jours après la cessation d'un traitement folliculinique intense. (ALLEN, SAIKI, etc...).

BOUIN et ANCEL avaient obtenu cet état — c'est-à-dire avait provoqué chez la Lapine une phase lutéinique sans gestation — en accouplant une femelle en rut à un mâle rendu stérile par la ligature de ses canaux déférents.

N'ayant pas à notre disposition de mâle vaso-ligaturé, nous avons réalisé la pseudo-grossesse par la mise en place — au lendemain de l'accouplement — d'une ligature au niveau de l'*ostium abdominale*. Dans ces conditions, il ne peut y avoir grossesse puisque normalement les œufs ne pénètrent dans la corne utérine que trois jours après le coït, mais la rupture folliculaire a créé l'apparition d'une phase lutéinique qui va évoluer en 25 jours.

L'activité lutéinique, objectivée par la dentelle, atteint son acmé au 7^e jour. Au 10^e jour commence l'involution qui est manifeste au 14^e jour. Le 19^e jour, les cornes utérines ont repris leur aspect normal et tout est terminé au 25^e jour.

Nous avons donc injecté l'hormone folliculaire au 17^e jour d'une pseudo-grossesse alors que l'involution du corps jaune était déjà très avancée.

Protocole d'expérience.

LAPINE 91-34. — A pris le mâle le 14 novembre 1933. On opère l'animal le lendemain et on constate qu'il a pondu. On pose une ligature sur chaque trompe pour réaliser une pseudo-grossesse.

Le 2 décembre, soit 17 jours après la ponte, on intervient à droite. On constate que l'ovaire contient des corps jaunes très saillants pour l'époque de la pseudo-grossesse et l'on prélève une partie de la corne utérine droite qui est bien vascularisée.

Du 2 au 7 décembre, donc pendant 6 jours, on injecte 720 unités-rat de folliculine.

On sacrifie l'animal le 8 décembre. A l'autopsie les cornes sont violacées; les ovaires renferment des corps jaunes volumineux.

L'examen histologique montre qu'il existe une forte hyperhémie, accompagnée d'un développement des manchons autour des vaisseaux.

Résultats.

De cette expérience, retenons qu'en présence d'une activité lutéinique réduite ou même qui vient de disparaître, l'injection de folliculine détermine encore une congestion intense, avec formation de gaines périvasculaires.

*
* *

Conclusions.

Lorsque, chez la Lapine, on injecte des solutions de folliculine cristallisée en phase lutéinique, il se produit au niveau de l'endomètre de profonds remaniements histologiques. Les modifications que subit la muqueuse utérine sont variables selon les quantités d'hormone administrées.

A faible dose, on note une diminution de la prolifération en dentelle avec absence de nidation. Si l'on augmente progressivement les doses, on observe une suspension momentanée, puis une suppression définitive de cette réaction épithéliale, révélatrice de l'activité lutéinique.

Les fortes doses de folliculine cristallisée font apparaître une congestion intense de la muqueuse qui s'accompagne de la formation de manchons périvasculaires généralisés à tous les points de l'endomètre et jusqu'à la musculieuse.

Que l'on augmente encore les quantités d'hormone injectées, survient alors un véritable tableau d'apoplexie locale : rupture vasculaire, hémorragie, dégénérescence de la muqueuse utérine. On assiste en quelque sorte à un écroulement de l'édifice endométral de la phase lutéinique et le phénomène semble s'apparenter singulièrement à celui observé chez la Femme ou la Guenon lors de la menstruation.

Les mêmes processus existent, mais atténués, chez la femelle castrée et folliculinisée au 5^e jour de la phase lutéinique, car la sensibilisation antérieure à la castration place l'animal dans des conditions d'expérience à peu près identiques.

Nous retrouvons aussi toutes ces manifestations, mais moins intenses, en expérimentant chez la Lapine au déclin d'une pseudo-grossesse. Dans ces conditions, l'hormone lutéinique avait manifesté son action avant celle de la folliculine. Le tractus génital se trouve sensibilisé par les corps jaunes avant que d'être attaqué par l'hormone folliculaire.

Bien au contraire, injectée en dehors de la phase lutéinique, la folliculine cristallisée, même à fortes doses, ne provoque pas de congestion si forte qu'il s'ensuive hémorragie et dégénérescence de l'endomètre. L'utérus, sans doute, est volumineux et rouge sous l'influence de doses massives d'hormone folliculaire, mais fautive, semble-t-il, d'un des facteurs indispensables à sa réalisation, l'apoplexie endométrale ne se produit pas.

Ces expériences mettent ainsi en relief l'antagonisme hormonal, puisque l'injection de folliculine diminue, suspend, supprime la dentelle de la phase lutéinique. Elles indiquent également que les divers phénomènes de la phase lutéinique ne sont pas tous atteints, par une

même dose, au même degré; chacun, a pour ainsi dire, son « seuil » de résistance. Ainsi la nidation est compromise avant la prolifération endométrale.

Enfin, sur un utérus soumis au préalable à l'activité de l'hormone lutéinique, la folliculine détermine l'apparition d'un processus qui rappelle le phénomène de la menstruation. Il semble qu'un conflit entre les deux hormones soit nécessaire pour le réaliser. Nous nous étendons ultérieurement sur ce point.

CHAPITRE III

L'AVORTEMENT FOLLICULINIQUE

Généralités.

L'étude de l'antagonisme fonctionnel entre les deux hormones ovariennes nous a amené à considérer l'avortement folliculinique. Nous avons signalé que WIESNER, SMITH, PARKES et BELLERBY et d'autres auteurs, ont pu provoquer l'avortement folliculinique chez le Rat, le Cobaye, la Souris. De son côté R. COURRIER a montré que la folliculine, injectée à la Lapine dans l'intervalle qui sépare la fécondation de la nidation, s'oppose à cette dernière; la grossesse échoue malgré la présence de jeunes corps jaunes.

Nous savons aussi que certains endocrinologistes américains : LEVIN, KATZMANN et DOIZY, à la suite d'expériences effectuées sur le Rat, admettent que ce sont les produits toxiques contenus dans les solutions et non l'hormone qui expliquent l'expulsion prématurée des fœtus. Les expériences de KELLY qui provoque l'avortement et entraîne fréquemment la mort de la femelle gestante avec des solutions de folliculine, celle de ROBSON qui fait avorter ses animaux en expérience par l'injection d'extraits placentaires dépourvus d'hormone folliculaire, renforçaient leur opinion.

Partisans d'un antagonisme entre les hormones qu'élabore l'ovaire, nous avons pensé qu'il existait fort probablement un avortement folliculinique, provoqué en phase lutéinique active de gestation et que le prouver serait un argument de plus en faveur de notre thèse.

Nous avons donc repris les expériences en injectant des *solutions de folliculine cristallisée provenant de l'é-talon international*.

Principe de la technique.

Afin d'étudier avec précision l'avortement folliculinique chez des femelles gestantes en phase lutéinique active, nous avons choisi, comme animal d'expérience, la Lapine. Chez ce Mammifère, le corps jaune est indispensable à la gestation jusqu'au terme de la grossesse (KEHL); la Lapine représentait l'animal de choix.

L'avortement s'effectue différemment suivant l'époque de la gestation; pendant la première partie de la grossesse, les fœtus se résorbent et on ne peut affirmer l'avortement qu'après autopsie, en notant les traces visibles de nidation et l'absence de fœtus; dans la dernière partie, les fœtus sont expulsés; cependant, il arrive fréquemment que la mère mange petits et placentas (1). Dans ce cas, l'autopsie permet seule de se rendre compte de la réalité de l'avortement. Lorsque la grossesse n'a pas été interrompue et qu'il s'agit d'une grossesse jeune, le battement des cœurs embryonnaires permet d'affirmer que les fœtus sont vivants.

(1) Un phénomène curieux précède l'expulsion prématurée des fœtus ou leur résorption. Peu de temps avant l'avortement provoqué, les Lapines s'arrachent les poils de l'abdomen comme avant l'accouchement normal. Ce signe avant-coureur de l'avortement incite à surveiller les cages avec plus de soins. De plus, les femelles qui avortent, ont des mamelles renfermant du lait.

Signalons quelques points de la physiologie de la grossesse chez la Lapine, ce qui permettra de mieux comprendre les protocoles d'expériences. La Lapine porte un mois ; la nidation s'effectue environ 7 jours après la ponte, qui a lieu elle-même une dizaine d'heures après le coït ; au 12^e jour, les fœtus ont déjà 8 à 9 mm. de long ; le cœur bat. Ceci explique que dans les expériences où nous avons pratiqué les injections de folliculine aux 5^e et 6^e jours de la gestation, nous n'avons sacrifié l'animal que vers le 12^e jour, pour bien nous rendre compte de la réalité de l'avortement.

Schéma d'expérimentation.

Nous n'avons pas seulement voulu confirmer la possibilité de l'avortement folliculinique, nous avons tenté d'établir un tableau représentant les doses de folliculine nécessaires aux différentes époques de la grossesse pour provoquer l'avortement. C'est pourquoi nous avons injecté des solutions de folliculine cristallisée à partir des 5^e, 7^e, 12^e, 14^e, 18^e et 22^e jours de la gestation. Nos protocoles d'expériences sont classés d'après cette notion.

Protocoles d'expériences.

1) Injections de folliculine chez la Lapine gestante aux 5^e et 6^e jours de sa grossesse.

LAPINE N° 12. — Prend le mâle le 2 mars 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 7 et 8 mars, cinquième et sixième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 720 U-I. de folliculine cristallisée en deux injections.

L'animal est sacrifié le 14 mars. A gauche, l'ovaire, enveloppé dans un tissu de sclérose, présente 7 corps jaunes et de nombreux follicules hémorragiques ; la corne utérine est vide ; il

n'y a pas trace de nidation; à droite, l'ovaire présente 4 corps jaunes et de petits follicules hémorragiques. La corne est grasse; on constate 4 nidations et des fœtus vivants qui mesurent 1 cm. environ et dont les cœurs battent.

Grossesse.

LAPINE N° 31. — Prend le mâle le 27 mai 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 1^{er} et 2 juin, cinquième et sixième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 720 U.-I. de folliculine cristallisée.

L'animal est sacrifié le 8 juin. A droite, l'ovaire présente 4 corps jaunes; la corne utérine est vide; il y a trace de nidation. A gauche, l'ovaire présente 5 corps jaunes; sur la corne utérine on constate des traces de nidation. Les glandes mammaires sont bien développées; il y a un peu de lait.

Avortement.

LAPINE N° 26. — Prend le mâle le 13 mai 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 18 et 19 mai, cinquième et sixième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 960 U.-I. de folliculine cristallisée.

L'animal est sacrifié le 25 mai. A droite, l'ovaire présente 3 corps jaunes; la corne utérine renferme 3 fœtus vivants de 9 mm. environ, dont le cœur bat. A gauche, l'ovaire présente 8 corps jaunes; la corne utérine renferme un fœtus vivant de 9 mm. et plusieurs traces de résorption.

Avortement partiel.

LAPINE N° 30. — Prend le mâle le 25 mai. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 30 et 31 mai, cinquième et sixième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 1.200 U.-I. de folliculine cristallisée.

L'animal est sacrifié le 7 juin. A droite, l'ovaire renferme 4 corps jaunes et des follicules moyens. La corne utérine présente des traces minimales de nidation; à gauche, l'ovaire porte 5 corps jaunes; on note sur la corne utérine des traces légères de nidation.

Avortement.

LAPINE N° 3. — Prend le mâle le 17 décembre. Le lendemain, on opère l'animal, on constate qu'il a pondu et on ligature l'oviducte droit pour réaliser une grossesse unilatérale.

Les 22 et 23 décembre, cinquième et sixième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 480 U.I. de folliculine cristallisée.

On sacrifie l'animal le 29 décembre. L'ovaire gauche présente 6 corps jaunes. La corne utérine renferme 6 embryons vivants.
Grossesse.

2) Injections de folliculine chez la Lapine gestante aux 7^e et 8^e jours de sa grossesse.

LAPINE N° 13. — Prend le mâle le 7 mars. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 14 et 15 mars, septième et huitième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 360 U.I. de folliculine cristallisée.

L'animal est sacrifié le 20 mars. A droite, l'ovaire renferme 6 corps jaunes, la corne utérine contient 4 fœtus vivants (le cœur bat); en outre, on note 2 nidations en résorption. A gauche, l'ovaire présente 5 corps jaunes; la corne utérine est stérile, sans trace de nidation.

Avortement partiel.

LAPINE N° 28. — Prend le mâle le 24 mai. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 31 mai et 1^{er} juin, septième et huitième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 480 U.I. de folliculine cristallisée.

L'animal est sacrifié le 6 juin. A droite, l'ovaire présente 3 corps jaunes; la corne utérine renferme 3 fœtus vivants. A gauche, l'ovaire présente 5 corps jaunes. La corne utérine renferme 5 fœtus vivants.

Grossesse.

LAPINE N° 29. — Prend le mâle le 25 mai 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 1^{er} et 2 juin, septième et huitième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 480 U.I. de folliculine cristallisée.

L'animal est sacrifié le 7 juin. A droite, l'ovaire présente 3 corps jaunes; la corne utérine est le siège de 3 nidations, on y trouve 1 fœtus vivant de 1 cm. environ; à gauche, l'ovaire présente 4 corps jaunes; la corne utérine est le siège de 4 nidations: on y trouve 1 fœtus vivant.

Avortement partiel.

3) Injections de folliculine chez la Lapine gestante aux 12^e et 13^e jours de sa grossesse.

LAPINE N° 23. — Prend le mâle le 30 avril 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 12 et 13 mai, douzième et treizième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 240 U.I. de folliculine cristallisée.

L'animal est sacrifié le 18 mai: à droite, l'ovaire renferme 3 corps jaunes; la corne utérine contient 3 fœtus, dont 2 sont vivants; à gauche, l'ovaire renferme 10 corps jaunes environ; la corne utérine présente 10 emplacements de nidation, mais on ne trouve que 2 fœtus vivants.

Avortement partiel.

LAPINE N° 25. — Prend le mâle le 7 mai 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 19 et 20 mai, douzième et treizième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 240 U.I. de folliculine cristallisée.

L'animal est sacrifié le 25 mai: à droite, l'ovaire présente 5 corps jaunes et de gros follicules; la corne utérine renferme 5 nidations en résorption; à gauche, l'ovaire présente 6 corps jaunes et de gros follicules, la corne utérine 6 nidations en résorption.

Avortement.

LAPINE N° 22 (ancien N° 14). — Prend le mâle le 26 avril 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 8 et 9 mai, douzième et treizième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 240 U.I. de folliculine cristallisée.

Le 14 mai, l'animal est sacrifié. D'un côté, l'ovaire renferme 6 corps jaunes et de gros follicules; la corne contient 6 fœtus vivants. De l'autre côté, l'ovaire renferme 7 corps jaunes et de gros follicules, la corne utérine contient 6 fœtus vivants.

Grossesse.

LAPINE N° 10. — Prend le mâle le 18 février. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 2 et 3 mars, douzième et treizième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 240 U.I. de folliculine cristallisée.

Le 8 mars, l'animal est sacrifié. L'ovaire gauche présente une dizaine de corps jaunes volumineux et de gros follicules. Le droit, 4 corps jaunes volumineux et de gros follicules. Au niveau des 2 cornes utérines, on constate une résorption marquée

par un magma jaunâtre dans lequel on ne reconnaît pas de fœtus. Il y a eu, semble-t-il, beaucoup de nidations à gauche.

Avortement.

LAPINE N° 24. — Prend le mâle le 3 mai 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 15 et 16 mai, douzième et treizième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 360 U.I. de folliculine cristallisée.

Le 19 mai, la Lapine arrache ses poils. Elle est sacrifiée le 22: d'un côté, l'ovaire présente 1 corps jaune et de gros follicules, la corne utérine renferme un placenta en résorption; de l'autre côté, l'ovaire présente 7 corps jaunes et de gros follicules, la corne utérine renferme 6 placentas en résorption et un fœtus vivant de 3 à 3,5 cm. Notons que le placenta du fœtus vivant est bien plus gros que les placentas en résorption dont les fœtus ont disparu, vraisemblablement résorbés également.

Avortement partiel.

LAPINE N° 27 (ancien N° 17). — Prend le mâle le 22 mai 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 3 et 4 juin, douzième et treizième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 480 U.I. de folliculine cristallisée.

L'animal arrache ses poils le 7 juin.

Le 9 juin, l'animal est sacrifié. De chaque côté, les ovaires présentent 5 ou 6 corps jaunes; au niveau des cornes utérines, il y a des traces de nidation. Les glandes mammaires sont bien développées, avec un peu de lait.

Avortement.

4) Injections de folliculine chez la Lapine gestante aux 14^e et 15^e jours de sa grossesse.

LAPINE N° 91-88. — Prend le mâle le 3 décembre 1933. Le lendemain, on opère l'animal, on constate qu'il a pondu et on ligature l'oviducte droit pour réaliser une grossesse unilatérale.

Les 17 et 18 décembre, quatorzième et quinzième jours de la gestation, on injecte 480 U.I. de folliculine cristallisée.

L'animal est sacrifié le 23 décembre. Les 2 ovaires présentent en tout 11 corps jaunes. Au niveau des cornes utérines, il n'y a pas de nidation.

Avortement.

5) Injections de folliculine chez la Lapine gestante aux 18^e et 19^e jours de sa grossesse.

LAPINE N° 16. — Prend le mâle le 8 avril 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 26 et 27 avril, dix-huitième et dix-neuvième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 240 U.I. de folliculine cristallisée.

Le 30 avril, on trouve dans la cage de petits placentas. La Lapine est sacrifiée. A gauche, l'ovaire renferme 4 corps jaunes; sur la corne utérine il y a 3 emplacements de nidation. A droite, l'ovaire renferme 5 corps jaunes; sur la corne utérine, on note 3 emplacements de nidation. On voit encore la trace des insertions placentaires.

Avortement.

LAPINE N° 20. — Prend le mâle le 18 avril 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 6 et 7 mai, dix-huitième et dix-neuvième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 240 U.I. de folliculine cristallisée. A la palpation, on sent les petits.

Le 10 mai, on trouve dans la cage des poils arrachés.

Le 12 mai, l'animal est sacrifié. Sur l'ovaire droit, on note 4 corps jaunes. Sur l'ovaire gauche, 5 corps jaunes. Sur une corne utérine, il y a eu résorption.

Avortement.

LAPINE N° 5. — Prend le mâle le 26 janvier 1934. Le lendemain, on opère l'animal, on constate qu'il a pondu et on ligature l'oviducte droit pour réaliser une grossesse unilatérale.

Les 13 et 14 février, dix-huitième et dix-neuvième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 240 U.I. de folliculine cristallisée.

L'animal est sacrifié le 19 février. A droite, l'ovaire présente 4 ou 5 corps jaunes et des follicules volumineux. La corne est stérile, volumineuse, contractile. A gauche, l'ovaire présente 4 corps jaunes et des follicules assez volumineux; la corne gravide contient 3 fœtus normaux, vivants, de 6 cm. 5 environ et un fœtus macéré de 2,5 à 3 cm. dont le placenta est assez bien conservé et se trouve tout près de la bifurcation inférieure des cornes utérines; il a la taille normale d'un fœtus au dix-neuvième ou vingtième jour. La mamelle est bien développée et ne renferme pas de lait.

Avortement partiel.

LAPINE N° 6. — Prend le mâle le 29 janvier 1934. Le lendemain, on opère l'animal, on constate qu'il a pondu et on ligature l'oviducte droit pour réaliser une grossesse unilatérale.

Les 16 et 17 février, dix-huitième et dix-neuvième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 360 U.I. de folliculint cristallisée.

Le 21 février, on trouve dans la cage 4 placentas avec des embryons de 2 cm. 5 environ.

Le 22 février, l'animal est sacrifié. Les mamelles sont bien développées et contiennent très peu de lait. A droite, l'ovaire contient 5 corps jaunes et des follicules volumineux; la corne stérile est volumineuse, il semble y avoir eu une nidation dans sa partie inférieure. A gauche, l'ovaire contient 4 corps jaunes et des follicules volumineux; il y avait eu 4 nidations. Les cornes utérines et le vagin se contractent fortement.

Avortement.

LAPINE N° 21. — Prend le mâle le 20 avril 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 8 et 9 mai, dix-huitième et dix-neuvième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 360 U.I. de folliculine cristallisée. A la palpation, on sent les petits.

Le 12 mai, la Lapine s'arrache les poils. L'animal est sacrifié le 14 mai. D'un côté, l'ovaire renferme 5 corps jaunes et de gros follicules; sur la corne utérine, on note 5 lieux de nidation. De l'autre côté, l'ovaire renferme 6 corps jaunes et de gros follicules; sur la corne utérine, il y a 6 emplacements de nidation.

Avortement.

6) Injections de folliculine chez la Lapine gestante aux 22° et 23° jours de sa grossesse.

LAPINE N° 7. — Prend le mâle le 31 janvier 1934. Le lendemain, on opère l'animal, on constate qu'il a pondu et on ligature l'oviducte droit pour réaliser une grossesse unilatérale.

Les 22 et 23 février, vingt-deuxième et vingt-troisième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 240 U.I. de folliculine cristallisée. A la palpation, on sent les fœtus.

Le 26 février, on trouve dans la cage un fœtus mort, de 6 cm. 5, alors qu'au 26° jour, la longueur normale est de 7 cm. 5.

On sacrifie l'animal le 28 février. La mamelle contient un peu de lait. A droite, l'ovaire présente 4 corps jaunes et des follicules volumineux; la corne stérile est grosse, rose, mais non

violacée. A gauche, l'ovaire renferme 4 corps jaunes et des follicules volumineux; la corne est vide, on distingue 4 emplacements de nidation. Le vagin se contracte fortement.

Avortement.

LAPINE N° 14. — Prend le mâle le 20 février 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 14 et 15 mars, vingt-deuxième et vingt-troisième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 240 U.I. de folliculine cristallisée. A la palpation, on sent les fœtus.

Le 20 mars, on sent encore les petits.

Le 24 mars, au 32° jour, la Lapine accouche de 5 mort-nés de taille normale.

Grossesse.

LAPINE N° 17. — Prend le mâle le 12 avril 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 4 et 5 mai, vingt-deuxième et vingt-troisième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 240 U.I. de folliculine cristallisée. A la palpation, on sent les petits.

Le 8 mai, on trouve dans la cage 10 petits qui ont été expulsés et dont la taille varie de 6 à 7 cm.

Avortement.

LAPINE N° 8. — Prend le mâle le 7 février 1934. Le lendemain, on opère l'animal, on constate qu'il a pondu.

Les 1^{er} et 2 mars, vingt-deuxième et vingt-troisième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 360 U.I. de folliculine cristallisée. A la palpation, on sent les fœtus.

Le 5 mars, on trouve dans la cage des fragments de placenta et un fœtus mesurant 5 à 6 cm. La Lapine est sacrifiée. A gauche, l'ovaire renferme 2 corps jaunes; la corne utérine est vide, avec 2 emplacements de nidation. A droite, l'ovaire renferme 5 corps jaunes; la corne est vide, avec 2 emplacements de nidation. Les mamelles sont pleines de lait.

Notons qu'il y a eu, à droite, 2 nidations pour 5 corps jaunes: cette femelle était très jeune.

Avortement.

LAPINE N° 18. — Prend le mâle le 13 avril 1934. Le lendemain, on opère l'animal et on constate qu'il a pondu.

Les 5 et 6 mai, vingt-deuxième et vingt-troisième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 360 U.I. de folliculine cristallisée.

Doses de Folliculine injectées	au 5-6 ^e jour	au 7-8 ^e jour	au 12-13 ^e jour	au 14-15 ^e jour	au 18-19 ^e jour	au 22-23 ^e jour
1 200 UI.....	Lap. 30 = Av.					
960 UI.....	Lap. 26 = Av p.					
720 UI.....	{ Lap. 31 Av. Lap. 12 = Gr.					
480 UI.....	{ Lap. 6 = Gr.	Lap. 29 = Av. p. — 28 = Gr.	Lap. 27 = Av.	Lap. $\frac{91}{88}$ = Av.		Lap. 4 = Av.
360 UI.....	{	Lap. 13 = Av. p.	Lap. 24 = Av. p.		Lap. 6 = Av. — 21 = Av.	Lap. 18 = Av. p. — 8 = Av.
240 UI.....	{		Lap. 22 = Gr. — 23 = Av p. — 25 = Av. — 10 = Av.		Lap. 5 = Av. p. — 16 = Av. — 20 = Av.	Lap. 14 = Gr. — 7 = Av. — 17 = Av.

N.B. — Av. = Avortement. Av p. = Avortement partiel. Gr. = Grossesse.

L'animal est sacrifié le 11 mai. D'un côté, l'ovaire renferme 6 corps jaunes et de gros follicules; dans la corne utérine se trouvent 5 petits vivants, presque à terme. De l'autre côté, l'ovaire renferme 4 corps jaunes et de gros follicules; la corne est stérile.

Grossesse ou avortement partiel (?)

LAPINE N° 4. — Prend le mâle le 7 janvier 1934. Le lendemain, on opère l'animal; on note qu'il a pondu et on ligature l'oviducte droit pour réaliser une grossesse unilatérale.

Les 29 et 30 janvier, vingt-deuxième et vingt-troisième jours de la gestation, on injecte une dose totale de 480 U.I. de folliculine cristallisée. Par la palpation, on sent les fœtus.

Le 3 février, on trouve la Lapine, les poils arrachés, tâchée de sang, la glande mammaire sécrète du lait. Il y a sans doute avortement, car on ne sent plus les fœtus.

On sacrifie l'animal. La corne gravide est volumineuse et vide; la corne stérile est assez grosse.

Avortement.

Résultats et Conclusions.

Ces expériences, à l'encontre de ce qu'ont publié certains endocrinologistes, démontrent la réalité de l'avortement folliculinique. L'utilisation d'une *solution de folliculine cristallisée provenant de l'étalon international*, solution pure, exempte de produits toxiques, nous semble un argument irréfutable : la folliculine fait avorter les femelles gestantes en phase lutéinique active.

De plus, nous apportons quelques précisions sur les doses nécessaires à l'avortement aux différentes époques de la gestation chez la Lapine. Il y a certes des différences individuelles, mais l'ensemble des résultats permet certaines remarques.

Au début de la grossesse, on doit injecter de massives quantités d'hormone folliculaire pour obtenir la résorption des fœtus; les corps jaunes sont alors en pleine activité. A partir du 8^e jour, les doses nécessaires pour dé-

clencher l'avortement deviennent rapidement plus faibles. Cette diminution continue plus lentement au fur et à mesure que l'on approche de la mise-bas. Dans sa thèse, R. KEHL avait déjà signalé ce fait important : pour interrompre la grossesse, il faut moins de folliculine au 12^e qu'au 5^e jour.

Un phénomène intéressant, que nous tenons à souligner, car nous sommes les premiers à l'obtenir, *c'est l'avortement partiel*. Dans les recherches classiques de FRAENKEL sur le défaut de nidation provoqué chez la Lapine par thermocautérisation des jeunes corps jaunes, il est indiqué que l'implantation échoue totalement à la condition de détruire l'ensemble du parenchyme lutéinique; une destruction partielle s'accompagne d'une implantation partielle; et FRAENKEL pensait qu'un corps jaune pouvait protéger trois œufs, deux corps jaunes cinq œufs, trois corps jaunes dix œufs et quatre corps jaunes douze œufs.

Nous parvenons à des résultats analogues avec l'injection de folliculine. A certaines doses cette hormone est incapable de neutraliser toute la progestine en circulation, mais simplement une fraction. L'avortement partiel s'ensuit. Ces faits semblent bien prouver une action antagoniste de la folliculine et des corps jaunes; antagonisme total ou partiel suivant les doses, provoquant un avortement total ou partiel.

Ce mécanisme de l'avortement folliculinique, envisagé comme la conséquence d'un antagonisme hormonal, fait de cet avortement un phénomène purement physiologique. Ce qui le prouve encore, c'est que dans quelques cas, une Lapine que nous avons fait avorter a pu nous servir dans une expérience ultérieure. Nous sommes loin des expériences de KELLY provoquant l'a-

vortement avec mort fréquente des femelles en expérience.

- Du même coup, nous pouvons nous faire, en accord avec R. KEHL, une opinion de l'activité lutéinique, au cours de la grossesse, chez la Lapine; elle est maximum au début, diminue rapidement au 7^e jour, puis plus progressivement jusqu'au terme de la gestation.

Il importe enfin de placer une remarque importante. Nos expériences ont été effectuées sur la Lapine, animal en phase lutéinique active pendant toute sa grossesse, car nous avons voulu surtout mettre en relief le phénomène de l'antagonisme hormonal ovarien.

Nos expériences n'ont de valeur que chez les animaux à corps jaunes actifs jusqu'au terme de la gestation. Il n'en est pas de même chez le Cobaye et la Femme. Ceci explique que d'autres endocrinologistes, expérimentant chez le Cobaye par exemple, montrent qu'il faut beaucoup plus de folliculine à la fin qu'au début de la gestation pour déclencher l'avortement. Nos expériences ne peuvent être comparées aux leurs sur ce point.

La physiologie de la grossesse est différente chez le Cobaye et chez la Lapine; le corps jaune gestatif n'est indispensable que pendant un temps relativement court chez le Cobaye; seule cette première partie de la grossesse peut être comparée à la grossesse entière chez la Lapine. L'avortement folliculinique obtenu chez le Cobaye dans la seconde partie de la gestation ne relève pas de l'antagonisme hormonal.

Les fonctions ovariennes de gestation semblent être chez la Femme assez semblables à celles du Cobaye : très tôt le corps jaune ne devient plus nécessaire à l'évo-

lution de la grossesse. Aussi pouvons-nous trouver normalement d'importantes quantités de folliculine dans la seconde partie de la gestation sans menace d'avortement.

TROISIÈME PARTIE

Discussion des Résultats et Conclusions

Discussion des faits et synthèse des résultats.

Conclusions générales.

Nous avons consacré la seconde partie de ce travail à l'exposé de nos propres investigations; nous y avons relaté les expériences qui montrent, chez la femelle du Cobaye et du Lapin, l'existence d'un antagonisme entre les sécrétions folliculaire et lutéinique.

A la fin de chaque série de recherches, nous notions les suggestions que chacune d'elles nous apportait.

Dans les pages qui suivent, nous allons tenter la synthèse des notions qui découlent de nos résultats expérimentaux et nous envisagerons dans leur ensemble les différents aspects que revêt l'antagonisme entre les deux hormones ovariennes. Nous formulerons enfin nos conclusions.

DISCUSSION DES FAITS

ET SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

SOMMAIRE. — L'antagonisme en général: distinction entre l'antagonisme et l'antidotisme. — L'action antiœstrale du corps jaune. — L'action antilutéinique de la folliculine: la diminution et la suppression complète de l'activité lutéinique; l'avortement folliculinique; la menstruation.

Les actions antagonistes qui peuvent s'exercer dans l'organisme sont multiples. C'est à la pharmacologie qu'on en demande les exemples les plus ordinairement cités. Nous n'en voulons pour preuve que le rapport du Professeur ZUNZ au premier Congrès de thérapeutique (1933).

Cependant le phénomène est plus encore d'ordre physiologique. Comme l'a dit autrefois le Professeur MORAT: « L'antagonisme n'est pas entre les substances qui se neutraliseraient chimiquement, mais entre les systèmes de nerfs — moteurs et inhibiteurs — qui s'opposent l'un à l'autre dans leur fonctionnement et que les substances atteignent électivement, l'un de préférence à l'autre suivant les cas. »

En réalité, lorsque deux poisons, introduits dans l'organisme anihilent réciproquement leurs effets, ce résultat peut être obtenu de différentes manières, ce qui conduit à distinguer l'antagonisme de l'antidotisme.

Il y a antidotisme, lorsqu'une substance s'oppose à l'action d'une autre substance, toxique ou médicamenteuse, en la neutralisant avant qu'elle n'agisse sur un organe ou un tissu. Ainsi les alcalis sont antidotes des acides et réciproquement.

Il y a au contraire antagonisme, lorsqu'une substance ayant provoqué quelque activité fonctionnelle d'un appareil, d'un organe ou d'un tissu, l'autre substance réduit ou supprime ces effets par une action inverse exercée sur le même appareil, organe ou tissu. Comme le fait remarquer ZUNZ « l'antidotisme envisage les substances introduites dans l'organisme et l'antagonisme leurs effets ».

L'antagonisme présente différents types : il peut être complet; il peut être partiel. Mais si l'antagonisme partiel est fréquent, par contre l'antagonisme complet — c'est-à-dire l'opposition idéale entre tous les phénomènes produits par deux médicaments dans l'organisme — est pour ainsi dire inconnu.

De même, si l'antagonisme simple — s'exerçant dans un seul sens — est d'observation courante, on n'a que peu d'exemples d'antagonisme réciproque.

Les antagonismes les plus connus sont ceux qui existent entre ions — Na et K, Na et Ca, Ca et Mg — ou encore entre alcaloïdes : atropine et pilocarpine. Il peut même y avoir antagonisme entre médicaments et constituants de l'organisme : « tel est le cas de l'atropine qui excite les mouvements de l'intestin isolé lorsque celui-ci est pauvre en choline, et le paralyse lorsqu'il a sa teneur normale en cette substance qui excite, par elle-même, le tonus et les mouvements péristaltiques » (ZUNZ).

Les progrès de l'expérimentation ont montré que l'antagonisme ne se rencontre pas seulement en Pharmacodynamie et en toxicologie, mais qu'il appartient primor-

dialement à la Physiologie. Il se constate non seulement entre nerfs moteurs et inhibiteurs d'une même fonction (sympathique et vague dans les actions cardiaques, intestinales, etc...) ainsi que le spécifiait MORAT, mais encore entre sécrétions internes. On en peut donner, avec ZUNZ, comme preuve les effets opposés de l'adrénaline et de l'insuline sur la glycémie, qui est augmentée par la première et réduite par la seconde. Il ne s'agit là que d'un conflit entre deux hormones élaborées par deux glandes différentes et dont la mise en jeu compensatrice est conditionnée normalement par les besoins de l'organisme, en l'espèce le taux du sucre sanguin.

Mais il nous semble aujourd'hui, qu'un plus bel exemple d'antagonisme complet et réciproque entre deux hormones peut être invoqué : celui qui oppose la folliculine à la progestine. Le cas est unique dans l'organisme d'une même glande endocrine qui sécrète deux hormones capables de neutraliser l'une l'autre leurs effets, qu'il s'agisse de l'action antiœstrale du corps jaune ou de l'action antilutéinique de la folliculine.

Bien qu'il soit impossible dans la réalité de dissocier ces deux actions, nous allons cependant par souci de clarté, les envisager l'une après l'autre.

L'action antiœstrale du corps jaune.

Cette question a été l'objet de controverses jusqu'au jour où R. COURRIER eut l'idée d'étudier en même temps, sur le même animal, l'activité du corps jaune par le

déciduome provoqué et l'activité de la folliculine par l'examen histologique du vagin.

Nos expériences réalisées chez le Cobaye ont montré que la folliculine injectée à faibles doses en phase lutéinique n'a aucune action sur l'épithélium vaginal, alors que les mêmes quantités sont actives chez la femelle castrée. L'augmentation progressive de la quantité de folliculine amène une neutralisation de plus en plus complète de l'activité lutéinique, à ce point qu'on peut voir apparaître, avec de très fortes doses, une réaction vaginale.

Cependant nos expériences n'ont pas toujours cette netteté et bien que l'activité lutéinique soit complètement neutralisée — comme le prouve l'absence de réaction déciduale après irritation de l'endomètre — il arrive souvent que le vagin réagit médiocrement à la folliculine (1).

Cela ne doit pas nous surprendre, car le Cobaye se prête mal à ce genre d'expériences, puisque, pendant la gestation et après la mise-bas, l'inertie vaginale ne permet pas de mesurer avec précision les effets de la folliculine.

Nos expériences sur la Lapine n'ont pu nous permettre d'étudier l'action antiœstrale, puisqu'il n'y a pas chez elle de test vaginal qui révèle de façon assez précise l'activité de la folliculine (R. COURRIER).

Il n'en est pas de même chez le Rat. Actuellement, VOTQUENNE, dans le Laboratoire de M. le Professeur COURRIER, expérimente sur le déciduome provoqué du Rat en phase lutéinique de lactation. (Recherches encore inédites). Il constate de manière schématique que l'ac-

(1) Il convient cependant d'opérer une restriction sur ce point: l'absence du déciduome ne signifie pas que tout le corps jaune est neutralisé. Nous verrons qu'il peut y avoir des seuils différentiels pour les différents tests.

tivité lutéinique commence à être neutralisée par l'effet des injections de folliculine, lorsque les manifestations vaginales de la phase folliculaire — jusque-là suspendues par l'action des corps jaunes — renaissent progressivement, ainsi que le révèle l'examen du frottis vaginal.

Cette alternance physiologique, cet antagonisme balancé entre corps jaune et folliculine se marque par tous les états intermédiaires, depuis la diminution du déciduome jusqu'à la réaction vaginale intense.

Certains auteurs ont pu mettre également en relief l'action anticestrale du corps jaune par l'injection simultanée de progestine et de folliculine.

On sait que l'injection de 1.000 unités-Rat de folliculine fait apparaître chez la Lapine castrée des contractions utérines intenses. REYNOLDS et ALLEN (1932) injectent simultanément 1.000 unités-Rat de folliculine et 5 unités Lapin de progestine: ils n'observent pas de contraction du muscle utérin. Du point de vue quantitatif, ils constatent que 1,6 unité-Lapin de progestine s'oppose à l'activité de 200 unités-Rat de folliculine (par kilogramme), mais non à 500 unités-Rat (par kilogramme).

A la Souris castrée, MEYER et ALLEN (1933) injectent 3 unités-Rat de folliculine en même temps que 3 unités-Lapin de progestine; ils constatent que l'action de l'hormone folliculaire ne s'est pas manifestée sur le vagin. Ici encore, l'antagonisme a joué au profit de la progestine.

R. COURRIER, dans des expériences inédites, a vu chez le Rat castré qu'une unité-Lapin de progestine ne peut entraver l'action de 2 unités-Rat de folliculine, en jugeant l'activité de cette hormone par le frottis vaginal. Cette expérience concorde, quant aux doses, avec celles

de MEYER et ALLEN : 1 unité-Lapin de progestine neutralise 1 unité-Rat de folliculine, mais se trouve débordée par les effets de 2 unités-Rat.

LÉONARD, HISAW et FEWOLD (mars 1932) ont confirmé les expériences de R. COURRIER prouvant que la folliculine s'oppose à l'action de la progestine sur l'endomètre : ils précisent que 10 unités-Rat de folliculine suffisent pour neutraliser une unité-Lapin de corporine (1), chez la Lapine castrée; tandis que 10 unités-Rats de folliculine ne peuvent neutraliser 1,1/3 unité-Lapin de corporine.

Remarquons que les doses d'hormones qui se neutralisent varient essentiellement avec le test utilisé (2) ; nous pouvons illustrer cette notion de gamme avec les résultats expérimentaux cités plus haut :

— Le vagin étant pris comme test :

1 U.-L. de progestine neutralise 1 U.-R. de folliculine, mais est incapable de neutraliser 2 U.-R.

— La dentelle étant prise comme test :

10 U.-R. de folliculine neutralisent 1 U.-L. de progestine, mais sont incapables de neutraliser 1,3 U.-L.

— La contraction utérine étant prise comme test :

1,6 U.-L. de progestine neutralise 200 U.-R. de folliculine, mais est incapable de neutraliser 500 U.-R.

L'action antiœstrale du corps jaune est donc certaine, mais elle ne présente que peu d'importance au cours du

(1) Autre appellation de la progestine.

(2) Nous ne pensons pas qu'il s'agisse d'hormones lutéiniques différentes.

cycle sexuel normal, puisque le corps jaune a déjà régressé quand apparaît la phase folliculaire.

Nous allons maintenant examiner plus en détail la neutralisation du corps jaune par la folliculine.

L'action antilutéinique de la Folliculine.

C'est au laboratoire d'Histologie d'Alger que fut, pour la première fois, objectivée la neutralisation du corps jaune par la folliculine, en prenant comme test le déciduome chez le Cobaye, la dentelle utérine chez la Lapine.

L'action antilutéinique de la folliculine se manifeste à des degrés très divers. Dans ses effets les plus accusés, elle s'oppose complètement à l'activité des corps jaunes; mais elle peut également réfreiner plus ou moins la puissance de ces derniers, suivant les quantités qui entrent en jeu. C'est ainsi que l'on aura tantôt une simple diminution, tantôt une suppression complète de l'activité lutéinique.

Nous allons envisager ces deux cas.

a) La diminution de l'activité lutéinique.

Nos expériences expriment clairement cette diminution progressive de la puissance d'action de l'hormone lutéinique, à mesure que s'accroît la quantité de folliculine injectée.

Chez le Cobaye, pour certaines doses de folliculine, le déciduome ne disparaît pas, mais est diminué dans son volume et dans l'intensité de sa réaction.

Chez la Lapine, la dentelle paraît moins déchiquetée, moins frangée, trahissant ainsi une sorte de « freinage » de l'activité des corps jaunes.

D'un point de vue général, il est intéressant de souligner cette particularité de l'antagonisme des hormones ovariennes. Il y a là une exception, parmi d'autres, à la « loi du tout ou rien ».

Par contre, nous retrouvons la notion de *seuils différentiels* telle que l'ont invoquée ARON et PEZARD à propos des caractères sexuels mâles. Nous avons vu qu'en injectant la folliculine à certaines doses, on pouvait noter l'apparition d'une dentelle, sans qu'une nidation s'ensuive.

A. BROUHA, COURRIER et KEHL ont établi la réalité de dissociations plus nettes encore chez la Lapine entre le déciduome provoqué et la réaction épithéliale de BOUIN et ANCEL. Ils ont constaté que pour une dose déterminée de folliculine, la dentelle se développe, tandis que le déciduome ne se forme pas.

Ces seuils différentiels se constatent nettement aussi lorsqu'on fait varier la quantité d'hormone lutéinique, soit par destruction partielle des corps jaunes, soit par injection de progestine à doses variables.

Dans des recherches commencées à Alger et poursuivies à Liège, Mlle A. BROUHA a déterminé, comme l'avaient fait JOUBLOT et CORNER pour la réaction épithéliale, le nombre de corps jaunes indispensables chez la Lapine pour permettre la réaction déciduale, en détruisant par thermo-cautérisation les follicules fraîchement rompus. Elle a constaté que le minimum de tissu lutéinique nécessaire au développement de la dentelle épithéliale se situe entre $1/2$ et 1 corps jaune; le minimum nécessaire à la nidation entre 1 et 2 corps jaunes; le minimum nécessaire à l'obtention du déciduome expérimental entre 3 et 4 corps jaunes. COURRIER et KEHL,

injectant des extraits lutéiniques à des Lapines castrées, ont vu qu'à certaines doses on déclenchait l'apparition de la dentelle sans que le déciduome puisse se constituer.

Tous ces faits sont un argument de plus en faveur de l'action progressivement paralysante de la folliculine sur le corps jaune, puisqu'on obtient les mêmes résultats, soit en injectant la folliculine à certaines doses, soit en détruisant partiellement les corps jaunes, c'est-à-dire dans les deux cas en diminuant leur activité.

Les injections de folliculine à doses croissantes, en neutralisant les quantités progressivement plus fortes d'hormone lutéinique, permettent de démontrer clairement l'existence de ces seuils différentiels. Toutes les manifestations de l'activité lutéinique ne sont donc pas, au même degré, hormono-sensibles. Elles exigent pour se développer des quantités différentes de progestine. Les différences de seuils sont suffisantes pour créer une hiérarchie des différents tests : pour chacun d'eux, il existe un minimum efficace.

Une expérience récente l'illustre également. REYNOLDS et ALLEN (1932) injectent chez la Lapine 200 unités-Rat de folliculine par jour pendant les 5 jours qui suivent le coït : la dentelle ne se développe pas (il y a donc limitation de l'activité lutéinique) ; et cependant, la présence des corps jaunes s'oppose encore à la contraction musculaire.

Cette paresse de la muqueuse utérine à réagir à l'activité des corps jaunes après injection de folliculine est bien d'ailleurs un processus physiologique.

On pourrait en effet penser que la folliculine agit en provoquant des lésions profondes au niveau de l'endomètre. Celui-ci serait lésé et ne réagirait dès lors que

faiblement à une activité lutéinique cependant intacte. Dans ce cas, il ne s'agirait plus d'antagonisme, mais de phénomène extra-physiologique brutal. Ce qui permet d'écarter cette dernière hypothèse, c'est le cas de suspension momentanée de la phase lutéinique par injection de folliculine, que nous avons observé chez la Lapine N° 91-7. Dans cette expérience, il n'y a pas eu de lésion dégénérative de l'utérus, puisque la formation de la dentelle, interrompue pendant le temps des injections, est apparue tardivement avec tous ses caractères normaux, lorsque l'activité des corps jaunes a pu triompher de la folliculine injectée en trop petite quantité. (Voir photographies).

C'est donc bien, semble-t-il, à l'antagonisme hormonal qu'il faut rapporter la diminution de l'activité lutéinique, l'apparition des seuils différentiels et la suspension momentanée de la phase lutéinique.

Quand il atteint son effet maximum, cet antagonisme entre folliculine et corps jaune, amène la suppression complète de l'activité lutéinique.

b) La suppression complète de l'activité lutéinique.

L'injection de folliculine à hautes doses s'oppose totalement à l'activité des corps jaunes. Ceci ressort nettement de nos expériences, rapportées plus haut, chez le Cobaye et chez la Lapine. Le déciduome provoqué de LOEB ne peut apparaître chez le Cobaye, pas plus que la dentelle ne se développe chez la Lapine, lorsqu'on injecte au début d'une phase lutéinique de grandes quantités d'hormone folliculaire; nous avons mentionné que des auteurs ont pu récemment soustraire, par l'ad-

ministration de folliculine, le muscle utérin à l'action empêchante du corps jaune.

Nos expériences nous ont montré que, dans la réalisation de ces phénomènes d'arrêt, intervient également une notion d'opportunité. Chez le Cobaye, en injectant au 5^e jour de la phase lutéinique des doses massives de folliculine, nous ne pouvons supprimer totalement l'activité des corps jaunes; alors que pour des doses moindres, toute réaction déciduale, même histologique, est enrayée, si les injections sont pratiquées précocement, lorsque débute l'activité lutéinique. C'est qu'il faut tenir compte du pouvoir sensibilisant de la progestine sur le tractus génital. Dans les processus d'antagonisme, la sensibilisation antérieure apparaît comme particulièrement importante. Les résultats que nous avons obtenus chez les femelles, castrées au 5^e jour de leur phase lutéinique, puis folliculinisées, sont bien en accord avec cette opinion.

Deux facteurs semblent donc intervenir dans la suppression complète de l'activité lutéinique par la folliculine. D'une part, l'importance des doses, d'autre part, le moment des injections, qui doit être choisi le plus près possible du début de l'activité fonctionnelle des corps jaunes. Que l'on néglige l'un de ces deux facteurs, et l'action antilutéinique de la folliculine ne pourra s'exercer pleinement.

L'avortement folliculinique.

L'avortement folliculinique doit être placé, semble-t-il, dans le cadre de l'antagonisme hormonal ovarien. Comment l'expliquer autrement ?

En 1925, WIESNER observe que la folliculine déclenche l'avortement chez le Rat et le Cobaye. Il élimine, autant qu'il lui est possible de le faire, les impuretés contenues dans ses solutions et donne une explication peu nette du pouvoir abortif de la folliculine.

En 1926, MARGARET SMITH provoque, également chez le Rat, l'expulsion prématurée des fœtus par l'injection de folliculine. Elle y voit une raison d'admettre deux actions différentes du corps jaune et de la folliculine et estime, à une époque où cette question est encore discutée, qu'il doit exister un dualisme hormonal.

Dès 1926, PARKES et BELLERBY avaient entrevu le rôle de l'antagonisme dans l'avortement folliculinique; mais en 1930, PARKES écarte complètement cette idée.

Le jour où l'on a obtenu l'avortement folliculinique, il était naturel de supposer, entre autres hypothèses, que la folliculine agissait en s'opposant à l'action du corps jaune, puisqu'on savait que ce dernier était indispensable à la continuation d'une grossesse. Mais ce n'était qu'une supposition ne reposant sur aucune expérience. C'est pourquoi PARKES l'abandonne si facilement.

Nous pouvons comprendre actuellement les raisons de ce revirement chez le physiologiste anglais. Ses injections de folliculine avaient provoqué l'avortement, mais n'avaient eu aucune action sur la structure endométrale de la phase lutéinique. Il avait, sans s'en douter, réalisé une dissociation, telle que nous l'avons signalée plus haut, mais dont la signification lui échappait.

Avant PARKES, COURRIER et MASSE (1928) avaient réalisé une dissociation semblable; mais COURRIER (1930) s'en rendit compte rapidement, lorsqu'il montra, pour la première fois, qu'injectée à certaines doses dès le début de la phase lutéinique, la folliculine peut supprimer totalement la réaction utérine de la phase lutéinique.

Nous avons suffisamment insisté sur la conception des auteurs américains LEVIN, KATZMANN et DOISY, pour ne pas revenir sur leur opinion qui se résume en ce que l'avortement folliculinique peut n'être qu'une modalité de l'avortement toxique. L'emploi d'une solution de folliculine cristallisée, provenant de l'étalon international, est un démenti à leur conception.

A l'heure actuelle, il nous semble que l'explication de l'avortement folliculinique réside dans les actions antagonistes de deux hormones, folliculine et progestine.

Il importe de faire remarquer que nous n'avons en vue *que l'avortement folliculinique provoqué en phase lutéinique*, comme chez la Lapine. KEHL, récemment, dans sa très belle thèse, a montré que chez cet animal le corps jaune était indispensable jusqu'à la fin de la grossesse (1). Il en est de même, sans doute, chez la Chatte (COURRIER et GROS), mais non chez la Femme et le Cobaye.

Nos expériences nous ont permis de préciser quelle dose de folliculine, variable suivant l'époque de la gestation, était capable de provoquer la résorption ou l'expulsion des fœtus. Nous avons trouvé que de fortes doses sont indispensables au début. Dès le 7^e ou 8^e jour, il faut beaucoup moins de folliculine et son pouvoir abortif augmente lentement avec l'évolution de la grossesse.

Ces expériences rendent compte, du même coup, de l'activité des corps jaunes pendant la gestation, activité maxima au moment de la nidation, qui décroît rapidement ensuite, puis progressivement enfin, jusqu'à la mise-bas. Ce sont les résultats d'ailleurs indiqués par KEHL dans sa thèse.

(1) Consulter également la thèse de M. KLEIN, Strasbourg 1934.

Une expérience évidemment nous manque, pour prouver de façon irréfutable que l'antagonisme des deux hormones explique l'avortement folliculinique. C'est la suivante : empêcher l'avortement après injection de doses abortives de folliculine, en administrant de la progestine.

E. D'AMOUR et C. D'AMOUR (juillet 1933: note préliminaire) ont réalisé ce schéma d'expérience. Ils provoquent l'avortement chez la Lapine par injection de folliculine. Leurs extraits de corps jaunes étant incapables de neutraliser l'action abortive de la folliculine, ils en concluent que l'avortement n'est pas dû à un antagonisme. Mais vraisemblablement, les auteurs n'ont pas injecté une dose suffisante d'hormone lutéinique pour contrebalancer les effets de l'hormone folliculaire. On peut se demander également si la progestine qu'ils ont utilisée, ne contenait pas de folliculine.

Nous nous proposons, lorsque nous posséderons de la progestine active, débarrassée de folliculine, de répéter cette expérience, maintenant que nous connaissons avec plus de précision les doses efficaces entre lesquelles semble s'établir l'antagonisme hormonal.

Quoiqu'il en soit, nos expériences nous ont laissé la conviction que l'avortement folliculinique, provoqué en phase lutéinique, est un effet de l'antagonisme entre folliculine et corps jaunes.

Nous savons en effet :

- 1° que le corps jaune provoque la dentelle utérine;
- 2° que cette dentelle est indispensable à la réalisation de la grossesse : si on détruit le corps jaune, il n'y a ni dentelle, ni grossesse (BOUIN et ANGEL).
- 3° que la folliculine, injectée à dose convenable, en phase lutéinique, supprime la dentelle et s'oppose à la

grossesse. Cet avortement folliculinique est donc nettement en rapport intime avec l'action antiluténique.

4° que la destruction incomplète du parenchyme luténique (FRAENKEL) entraîne une grossesse partielle, au cours de laquelle un nombre restreint d'embryons — par rapport au nombre total des corps jaunes — se développeront. Or, l'injection d'une dose liminaire de folliculine peut provoquer un *avortement partiel*.

L'action antiluténique et abortive de la folliculine s'exerce au niveau de l'endomètre et non du myomètre, puisque REYNOLDS et ALLEN (1932) ont vu que 200 U.-R. de folliculine, données quotidiennement pendant cinq jours entravent le développement de la dentelle utérine, alors que les contractions du muscle utérin sont encore empêchées par le corps jaune.

*
* *

La menstruation.

Le résultat de quelques-unes de nos expériences nous ont permis de nous faire une conception particulière des phénomènes menstruels.

On connaît bien, maintenant, la fonction ovarienne, mais il faut convenir que la menstruation, signe le plus manifeste du cycle utérin de la Femme et des Primates, reste encore d'un mécanisme obscur.

Il a, depuis fort longtemps, appelé l'attention des physiologistes, et donné lieu à de nombreuses théories.

Certaines d'entr'elles doivent aujourd'hui être complètement écartées : telle la théorie nerveuse de POUCHET-PFLÜGER. Ces auteurs pensaient que l'accroissement

de volume du follicule déterminait l'excitation des filets nerveux ovariens; un réflexe vaso-dilatateur déclenchait la rupture du follicule, ainsi que la congestion de la muqueuse utérine. Cette théorie ne repose sur aucun fait précis. Bien mieux, rupture folliculaire et apparition des règles sont loin d'être contemporaines.

Plus récemment, BOUCHÉ et HUSTIN, DALCHÉ, HOFBAUER, CARLINI se trouvaient en accord pour considérer la menstruation comme un phénomène d'ordre anaphylactique, qui leur donnait l'impression d'une « crise », analogue à celles que l'on observe lors du choc colloïdologique.

Actuellement, tous les endocrinologistes sont d'accord pour rattacher la menstruation à l'action des hormones ovariennes. Il est bien démontré que la castration complète entraîne chez la Femme la disparition des règles. Les observations, qui rapportent les cas de malades ovariectomisées qui continuent d'avoir leurs règles, s'expliquent tout simplement en admettant qu'un fragment d'ovaire a été laissé en place, involontairement, par le chirurgien et qu'il suffit à conserver les fonctions sexuelles; ou bien encore, en invoquant une régénération ovarienne, puisqu'on a pu noter des grossesses chez des Femmes ayant subi une double ovariectomie antérieure (1).

On sait que la menstruation apparaît chez la Femme à la fin du postœstrus, quand le corps jaune involue; c'est la période terminale du cycle sexuel. On considère actuellement ce phénomène comme une démolition violente de l'édifice endométral construit grâce au stimulus de l'hormone lutéinique, lorsque l'action des corps jaunes disparaît par suite de leur involution.

(1) Consulter la thèse de H. BRIGOL, Alger 1934.

C'est l'opinion de nombreux auteurs (SEITZ et WINTZ, LEBHARTZ, MEYER et RUGE, SFAMENI, SCHRÖDER, CORNER, WATRIN, etc...). NOVAK et surtout WATRIN ont d'ailleurs démontré que l'exérèse des corps jaunes est suivie du flux menstruel, à la condition que cette intervention soit faite après que le corps jaune ait eu déjà le temps d'agir sur la muqueuse utérine. COURRIER, DUBOUCHER et POUGET, ont d'autre part signalé que la persistance anormale du corps jaune empêche l'apparition des règles.

Il est bon de remarquer qu'un écoulement sanguin régulier peut exister en l'absence d'ovulation et de corps jaune. Le fait a été signalé chez les Singes (ALLEN, CORNER, HARTMAN) et très rarement chez la Femme (ALLEN). Mais il ne s'agit pas d'une véritable menstruation. C'est une pseudo-menstruation (SCHRÖDER) qui s'effectue au niveau d'une muqueuse n'ayant pas subi l'hyperplasie considérable qui accompagne normalement la phase lutéinique (CORNER). Ce n'est pas la menstruation physiologique.

On a pu d'ailleurs faire apparaître une hémorragie utérine chez les Guenons castrées en leur injectant de fortes doses de folliculine; l'écoulement sanguin survient quelques jours après la cessation du traitement (ALLEN, ROBERTSON, MADDUX et ALLEN). Mais là encore, il ne s'agit pas d'une véritable menstruation, l'utérus qui saigne ne présentant pas l'aspect prémenstruel caractéristique.

Récemment, C. HARTMAN et ses collaborateurs ont admis que le lobe antérieur de l'hypophyse sécrétait une hormone spécifique de la menstruation, différente des gonado-stimulines, et agissant directement sur l'utérus. Mais SAIKI, élève de CORNER, a pensé que l'hypophyse ne pouvait agir, là encore, que par l'intermédiaire de l'ovaire : l'injection d'extraits hypophysaires à une fe-

melle impubère de Macaque des Indes (*Macacus rhesus*) provoque une libération de folliculine au niveau de l'ovaire. L'hémorragie utérine se manifeste quand on cesse le traitement hypophysaire, car, en son absence, la sécrétion de folliculine se tarit.

R. COURRIER et GROS viennent de provoquer un processus un peu différent chez le Magot d'Algérie (*Macacus ecaudatus*). Ils montrent, contrairement à l'affirmation de ENGLE, que les substances gonadotropes urinaires agissent fort bien chez le Magot impubère ; l'ovaire répond à cette excitation par la sécrétion de fortes quantités de folliculine. La peau sexuelle des régions génitales subit, sous l'influence de cette hormone, un œdème et une congestion extraordinaires. Malgré la continuation du traitement, après un certain temps, l'ovaire ne sécrète plus de folliculine, la peau sexuelle rétrocede et un écoulement sanguin apparaît. L'examen histologique révèle que l'utérus a subi les modifications prémenstruelles et que l'ovaire renferme un corps jaune en involution et de volumineux follicules.

Les expériences, relatées dans cette thèse et réalisées chez la Lapine en utilisant la folliculine cristallisée, permettent de développer l'hypothèse nouvelle émise par notre Maître, le Professeur COURRIER, relative au mécanisme de la menstruation normale. L'hémorragie menstruelle n'est peut-être pas le résultat d'une simple atrophie endométrale, si soudaine soit-elle. On comprend difficilement que la seule cessation de l'activité lutéinique puisse produire l'apoplexie utérine.

Nous avons provoqué une sorte de menstruation expérimentale chez la Lapine, en lui administrant des doses massives de folliculine cristallisée, au cours de la

phase lutéinique. Il est certain que l'action de la folliculine sur un endomètre sensibilisé par l'hormone du corps jaune déclenche des phénomènes vasculaires intenses (manchons périvasculaires, congestion énorme, hémorragie).

Les mêmes quantités de folliculine, injectées en l'absence de corps jaunes ovariens, ne sont pas capables de créer ces phénomènes apoplectiques.

En présence de nos résultats, nous avons le droit de supposer que *la menstruation est due à l'action de la folliculine sur un utérus préparé par la progestine*.

Il convient de remarquer qu'on a observé une folliculinémie importante la veille de la menstruation chez la Femme (FRANK, GOLDBERGER, etc...). Il faut aussi signaler qu'on a pu avancer la date des règles par l'injection d'hormone folliculaire (BROUHA, etc...).

Les deux hormones ovariennes semblent donc indispensables à l'apparition de la congestion et de l'apoplexie utérines: l'une prépare l'action de l'autre. La progestine concourt à la prolifération de l'endomètre qui se prépare à recevoir l'œuf fécondé. Mais s'il n'y a pas fécondation, l'activité lutéinique diminue et la folliculine du nouveau follicule en croissance provoque sur cet endomètre, encore sous l'influence de la progestine, les phénomènes d'hyperhémie, de rupture vasculaire et d'hémorragie qui caractérisent la menstruation.

A notre avis, la menstruation doit entrer également dans le cadre de l'antagonisme entre les deux hormones ovariennes.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Arrivé au terme de ce travail, nous voulons dégager les données nouvelles que nous contribuons à apporter sur les rapports fonctionnels qui existent entre les deux hormones sécrétées par l'ovaire : folliculine et progestine. Nos expériences ont surtout consisté à administrer des quantités variables de *folliculine pure, cristallisée* à des femelles en phase lutéinique.



I. — Il existe un antagonisme fonctionnel réciproque entre les deux hormones ovariennes.

— L'activité lutéinique neutralise l'activité folliculaire, c'est l'action antiœstrale de la progestine. Cette action avait été discutée avant nos premières recherches.

— L'activité folliculaire neutralise l'activité lutéinique, c'est l'action antilutéinique de la folliculine. Ceci ressort nettement de nos expériences réalisées sur le Cobaye et la Lapine. Ces expériences montrent que les tests de l'activité lutéinique — déciduome provoqué chez l'un, dentelle utérine chez l'autre — sont diminués ou même complètement supprimés, suivant les doses de folliculine administrées et le moment de leur injection.

II. — Il existe un avortement folliculinique.

Les expériences effectuées chez la Lapine avec des solutions de *folliculine cristallisée* le prouvent. Elles précisent en outre qu'il faut employer pour déclencher l'avortement plus de folliculine au début qu'à la fin de la gestation.

Nous pensons que le mécanisme de l'avortement folliculinique s'explique par le phénomène de l'antagonisme hormonal chez les femelles dont les corps jaunes sont actifs jusqu'au terme de leur grossesse. La folliculine neutralise les effets du corps jaune nécessaire au maintien de la gestation jusqu'au moment de la mise-bas.

III. — Nous sommes amenés à considérer la menstruation comme le résultat de l'action de la folliculine sur un endomètre préalablement préparé par l'action de la progestine.

Pour avancer cette hypothèse, nous nous appuyons sur nos expériences pratiquées chez la Lapine. Nous provoquons chez la Lapine par l'injection de fortes doses de folliculine cristallisée des processus qui rappellent ceux de la menstruation chez les Primates. La condition, nous insistons sur ce point, est que l'endomètre, sur lequel agit l'hormone folliculaire ait été au préalable soumis à l'influence de l'activité des corps jaunes.

IV. — Enfin, nous estimons que les quantités relatives d'hormones jouent un grand rôle en endocrinologie ovarienne.

L'emploi de solutions de folliculine cristallisée nous a confirmé l'importance de ces notions quantitatives. Elles expliquent les phénomènes de seuils différentiels et les cas d'avortement partiel.

*
* *

Les faits que nous apportons présentent également un intérêt thérapeutique.

La réalité d'un antagonisme entre les deux hormones sexuelles femelles fait concevoir l'illogisme de prescrire, en opothérapie ovarienne, des extraits totaux de glande qui peuvent renfermer les deux hormones à la fois.

En l'absence d'ovaire, le seul traitement judicieux consistera en une thérapeutique de substitution : injection successive des hormones dans l'ordre de leur action physiologique, folliculine puis progestine, puis à nouveau folliculine.

BIBLIOGRAPHIE

A

ALLEN (E.). — The oestrous cycle in the mouse.

Amer. Journ. of Anat. 1922, t. 30, p. 297-371.

— The hormone of the ovarian follicle, its localization and action in test animals, and additional points bearing upon the internal secretion of the ovary.

Amer. Journ. of Anat. 1924, t. 34.

— The ovarian follicular hormone: a study of variation in pig, cow and human ovaries.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1926, vol. 23, p. 383-387.

ALLEN (W.-M.). — Physiology of the corpus luteum, VIII Inter-relationship of oestrin and the corpus luteum as determined by their effects in the adult Rabbit.

The Amer. Journ. of Phys. 1932, vol. 100, N° 3.

ALLEN (E.) et DOISY (E.-A.). — An ovarian hormone.

The Journ. of the Amer. Med. Assoc. Sept. 1933.

ALLEN (W.-M.) et CORNER (G.-W.). — Physiology of corpus luteum, V Maintenance of pregnancy in Rabbit, after early castration, by corpus luteum extracts.

Proc. Soc. Experim. Biol. and Méd., 1930, t. 27, p. 403.

AMOUR (E. D') et AMOUR (C. D'). — Studies in the action of oestrin in pregnancy.

The Amer. Journ. of Phys., 1933, vol. 105, p. 26.

ANCEL (P.) et BOUIN (P.). — Sur le déterminisme des phénomènes utérins préparatoires à la nidation de l'œuf et du développement gravidique de la glande mammaire.

C.R. Assoc. Anat. Strasbourg, avril 1924.

ASCHHEIM et ZONDEK. — Voir ZONDEK.

ASDELL (S.-A.) et MARSHALL. — On the effect of the ovarian hormone in producing prooestrous development in the dog and Rabbit.

Proc. R. Soc. Londres, 1927, t. 101, p. 185.

B

BOUCHE et HUSTIN. — Essai de thérapeutique gynécologique basé sur le choc anaphylactique.

Gynécol. et Obst., 1921, t. 4, p. 13.

BOUIN (P.). — Les notions nouvelles sur l'histo-physiologie de l'ovaire.

Presse Médicale 1925, n° 47, p. 785.

BOUIN (P.) et ANCEL (P.). — Recherches sur la fonction du corps jaune gestatif.

Journal de Physiologie et Pathologie générale, 1910, Tome 12, p. 1.

— Ibid., 1911-13-31.

BRINDEAU, HINGLAIS (H.) et HINGLAIS (M.). — Dosage de la folliculine dans les humeurs d'une femme castrée au deuxième mois de sa grossesse.

C.R. Soc. Biol. 1934, t. 115, p. 1509.

BROUHA (A.). — Action empêchante de la folliculine sur le déciduome chez la Lapine.

C.R. Soc. Biol. 1932, t. 110, p. 1023.

— Dissociation entre les deux modifications pré-gravidi-ques de la muqueuse utérine chez la Lapine.

C.R. Soc. Biol. 1933, t. 112, p. 1254.

BROUHA (L.) et SIMONNET. — Effets de l'injection d'extraits folliculaires chez les femelles pubères.

C.R. Soc. Biol. 1925, t. 93, p. 557.

— Quelques faits expérimentaux et cliniques concernant l'hormone folliculaire.

Presse Médicale, déc. 1926, n° 103.

— Le liquide folliculaire et la sécrétion interne de l'ovaire.

Bruxelles-Médical, août-septembre 1927, n°s 42, 44, 45.

BUTENANDT (A.). — Über die Chemie der sexual Hormone.

Angewandte Chemie 1932, 45-665.

— Zur Biologie und Chemie der sexual Hormone.

Naturwissenschaften 1933, 21-49.

C

CARLINI. — Une nouvelle hypothèse sur la cause de la menstruation.

Rev. franç. Gyn. et Obst., 10 juin 1924 et 25 août 1925.

- CLAUBERG. — Zur exacten Testierung des spezifischen Hormons des Corpus luteum.
Klin. Wochenschr. 1931, t. 42, p. 1949.
- COOK, DODDS, HEWET et LAWSON. — The oestrogenic activity of condensed-ring compounds in relation to their other biological activities.
Proced. of the Roy. Soc. 1934, vol. 114, p. 272.
- CORNER. — The effects of very early ablation of the corpus luteum upon embryo and uterus.
The Amer. Journ. of Phys. 1928, vol. 86, n° 1.
- CORNER (G.-W.). — The nature of menstruation cycle.
Medicine 1933, vol. 12, p. 61.
- CORNER (G.-W.) et ALLEN (W.-H.). — Physiology of corpus luteum II. Production of a special uterine reaction (progestational proliferation) by extracts of the corpus luteum.
The Amer. Journ. of Physiol. 1929, vol. 88, p. 326.
- Physiology of corpus luteum III. Normal growth and implantation of embryos after very early ablation of the ovaries, under the influence of extracts of the corpus luteum.
The Amer. Journ. of Physiol. 1929, vol. 88, p. 340.
- COURRIER (R.). — Le cycle sexuel de la femelle des mammifères.
Phase folliculaire.
Arch. de Biol. 1924.
- Nouvelles recherches sur les hormones ovariennes. Unicisme ou dualisme.
Bull. d'histol., déc. 1928.
- L'antagonisme entre les hormones ovariennes.
C.R. de l'Assoc. fr. av. des Sc. Alger, avril 1930.
- La folliculine injectée à fortes doses a-t-elle une action sur l'ovisac en formation ?
C.R. Soc. Biol. 1930, t. 104, p. 282.
- Folliculine et phénomènes préparatoires à la nidation de l'œuf.
C.R. Soc. Biol. 1930, t. 104, p. 1178.
- Recherches sur l'antagonisme des hormones folliculaire et lutéinique.
C.R. Soc. Biol. 1930, t. 104, p. 280.
- Recherches sur le mécanisme de la crise génitale du nouveau-né.
The Proc. of the second Intern. Congress for Sex Research 1930.

- COURRIER (R.). — Structure et histo-physiologie de l'appareil génital femelle.
Encyclopédie médico-chirurgicale 1930.
- Les hormones sexuelles femelles.
Réunion plénière Soc. Biol., 22-23 mai 1931.
- Notes d'endocrinologie ovarienne.
Presse Médicale 1931, n° 92.
- Dualisme humoral ovarien et antagonisme des hormones ovariennes.
Liège-Médical 1932, n° 27.
- COURRIER et GROS. — Remarques sur la nidation de l'œuf chez la Chatte.
C.R. Soc. Biol. 1932, t. III p. 787.
- Données complémentaires sur le cycle génital de la Chatte.
C.R. Soc. Biol. 1933, t. 114, p. 275.
- COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Action de la folliculine sur les modifications de la phase lutéinique.
The 2 Intern. Congress for Sex Research Londres, août 1930.
- Sur les gaines péri-vasculaires de la muqueuse utérine chez la Lapine.
C.R. Assoc. Anat. Varsovie, août 1931.
- Nouvelles recherches sur l'action de la folliculine chez la Lapine en phase lutéinique.
C.R. Soc. Biol. 1931, t. 107, p. 1547.
- Sur la suspension expérimentale de la phase lutéinique.
C.R. Soc. Biol. 1932, t. 109, p. 877.
- Sur l'avortement folliculinique chez la Lapine.
C.R. Soc. Biol. 1933, t. 112, p. 675.
- Nouvelles recherches sur la gestation chez la Lapine.
C.R. Soc. Biol. 1933, t. 112, p. 940.
- Sur l'existence de seuils différentiels endocriniens dans les réactions utérines de la phase lutéinique.
C.R. Soc. Biol. 1933, t. 113, p. 607.
- Contribution à l'endocrinologie de la gestation chez la Lapine.
C.R. Soc. Biol. 1933, t. 114, p. 1317.
- COURRIER (R.) et MASSE. — La folliculine ne peut suppléer l'hormone du corps jaune.
C.R. Soc. Biol. 1928, t. 97, p. 263.
- COURRIER (R.) et POTVIN. — Réaction utérine chez la Lapine castrée à l'injection de liquide folliculaire.
C.R. Soc. Biol. 1926, t. 94, p. 878.

COURRIER (R.) et RAYNAUD (R.). — Expériences d'antagonisme humoral ovarien réalisées avec l'étalon international de folliculine cristallisée.

C.R. Soc. Biol. 1933, t. 115, p. 299.

- Etude quantitative de l'avortement folliculinique provoqué chez la Lapine par l'hormone cristallisée. Réalisation d'un avortement partiel.

C.R. Soc. Biol. d'Alger, mai 1934.

COURRIER (R.), KEHL (R.) et RAYNAUD (R.). — Neutralisation de l'hormone folliculaire chez la femelle gestante castrée.

C.R. Soc. Biol. 1929, t. 100, p. 1103.

- Existe-t-il un mécanisme neutralisant l'hormone folliculaire chez la femelle gestante castrée ?

C.R. Assoc. Anat 24^e Réunion, Bordeaux 1929.

COWARD et BURN. — The variation in the unit of the œstrus-producing hormone.

The Journ. of Physiol. 1927, vol. 63.

D

DALCHE. — Dysménorrhée, anaphylaxie.

Les Sciences Médicales 1924, p. 287.

DINGEMANSE, FREUD, DE JONGH et LAQUEUR. — Über das Vorkommen von Hohen Mengen weiblichen (sexual) Hormons im Blut von Krebskranken (Männern).

Archiv. für Gynäk. Bd. 141, p. 225.

DOISY (E.-A.) et THAYER (S.). — The préparation of Theelol.

Journ. of Biol. Chem. 1931, vol. 91, p. 641.

F

FRAENKEL (L.). — Die Funktion des corpus luteum.

Archiv. für Gynäk. 1903, 68.

- Weitere Mitteilungen über die Funktion des corpus luteum.

Zentralbl. für Gynäk. 1904, 28.

- Neue Experimente zur Funktion des corpus luteum.

Archiv. für Gynäk. 1910, 81, p. 705.

FRAENKEL (L.). — Das zeitliche Verhalten vom Ovulation und Menstruation.

Zentralbl. für Gynäk. 1911.

FRANCK (R.-T.). — The placenta regarded as a gland of internal secretion.

Surg. Gyn. Obst. 1917, vol. 25, p. 329.

— The ovary and the endocrinologist.

Journ. Am. Med. Assoc. 1922, vol. 78, p. 181.

— The female sex hormone.

Thomas Springfield, 1929.

G

GÉRARD (P.). — Etude sur les modifications de l'utérus pendant la gestation chez le *Nasilio brachyechynchus*.

Arch. de Biol. 1923, t. 33, p. 197.

— Contribution à l'étude du placenta maternel des rongeurs.

Arch. de Biol. 1927, t. 37, p. 407.

GIRARD (A.). — La chimie des hormones sexuelles.

Bull. Soc. Chim. Biol. 1933, t. 15, p. 562.

GOLDSTEIN et TATELBAUM. — Physiology of corpus luteum. IV. Production of artificial deciduomata with extracts of the corpus luteum.

The Amer. Journ. of Phys. 1929, vol. 91, p. 14.

GOORMAGTIGH et AMERLINCK. — Quelques considérations sur l'antagonisme entre le follicule et le corps jaune.

C.R. Soc. Biol. 1929, t. 100, p. 439.

— Productions de formations adénomateuses mammaires par des injections prolongées de folliculine.

C.R. Soc. Biol. 1930, t. 104, p. 527.

GROS (G.). — Recherches préliminaires sur le cycle génital de la Chatte.

Bull. Hist. 1933, t. 10, p. 5.

H

HARDE, HENRI et BATIER. — Recherches de la folliculine dans les urines de cancéreux.

C.R. Soc. Biol. 1929, t. 100, p. 491.

HARTMAN, DUPRE et ALLEN. — The effect of follicular and placental hormone upon the mammary glands and genital tract of the Oposum.

Endocrinology 1926, t. 10, p. 291.

HARTMAN, FIROR et GEILING. — The anterior lobe and menstruation.

The Amer. Journ. of Physiol. 1930, vol. 95, p. 662.

HEAPE. — The sexual season of mammals.

Q. J. Microscop. Science 1900, 44.

HERMANN. — Über eine wirksame Substanz im Eierstocke und in der Plazenta.

Monatsschr. für Geburtsh und Gynäk. 1915, 41.

HISAW (L.-F.). — Experimental relaxation of the pelvic ligament of the Guinea pig.

Proceed. Soc. Exper. Biol. and Med. 1926, t. 23, p. 661.

— The corpus luteum hormone: experimental relaxation of the pelvic ligaments of the Guinea pig.

Physiol. Zool. 1929, t. 2, p. 59.

— Physiology of the corpus luteum.

Sex and Internal. Secretions 1932, p. 499.

HISAW (L.-F.) et LEONARD. — Relation of the follicular and corpus luteum hormones in the production of progestional proliferation of the Rabbit's uterus.

The Amer. Journ. of Physiol. 1930, vol. 92, p. 574.

HISAW (L.-F.) et WEICHERT. — Voir HISAW.

HOFBAUER. — Le facteur hypophysaire dans la menstruation et ses rapports avec le corps jaune.

Zentralbl. für Gynäk. 1924, n° 3, p. 65.

J

JOUBLOT (J.). — Etude quantitative du tissu lutéinique indispensable pour réaliser la préparation de l'utérus à la nidation de l'œuf chez la Lapine.

Arch. Anat. et Hist. et Embryol. 1927, t. 7, p. 437.

K

KEHL (R.). — Action de la folliculine de Mammifère sur l'oviducte de Tortue.

C.R. Soc. Biol. 1930, t. 105, p. 512.

KEHL (R.). — Contribution à l'endocrinologie ovarienne de la grossesse.

Thèse Alger 1934.

KELLY. — The effect of injections of œstrin on conception and pregnancy in the Guinea pig.

Surg. Gyn. and Obst. 1931, t. 52, p. 713.

KLEIN (M.). — Le corps jaune de grossesse.

Thèse Strasbourg 1934.

KNAUS. — Zur Frage der Standardisation des Corpus luteum Extractes.

Arch. experim. Pathol. und Pharmakol. 1930, t. 151, p. 371.

L

LACASSAGNE. — Apparition de cancers de la mamelle chez la Souris mâle soumise à des injections de folliculine.

C.R. Ac. des Sciences 1932, 10 octobre.

— Métaplasie épidermoïde de la prostate provoquée chez la Souris par des injections répétées de fortes doses de folliculine.

C.R. Soc. Biol. 1933, t. 113, p. 590.

— Influence d'un facteur familial dans la production par la folliculine de cancers mammaires chez la Souris mâle.

C.R. Soc. Biol. 1933, t. 114, p. 427.

LAMS. — Etude de l'œuf de Cobaye aux premiers stades de l'embryogénèse.

Arch. de Biol. 1913, t. 28, p. 229.

LEONARD, HISAW et FEWOLD. — Further studies on the follicular corpus luteum hormone relationship in the Rabbit.

The Amer. Journ. of Physiol. 1932, vol. 100, p. 111.

LEVIN, KATZMANN et DOISY. — Effects of estrogenic substances and the luteinizing factor on pregnancy in the albino Rat.

Endocrinology 1931, vol. 15, p. 207.

LOEB (L.). — The experimental production of the maternal part of the placenta in the Rabbit.

Proceed. Soc. Exper. Biol. Med. 1908, t. 5, p. 102.

— The production of deciduomata and the relation between the ovaries and the formation of the decidua.

Journ. Amer. Med. Assoc. 1908, 50.

— The experimental production of the maternal placenta and the function of the corpus luteum.

Journ. Amer. Med. Assoc. 1909, 53.

- LOEB (L.). — Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums III. Die Erzeugung von Deciduen in dem Uterus des Kaninchens. Zur Analyse der Wachstumsbedingungen des mütterlichen Teiles der Placenta beim Kaninchen.
Arch. für Entwickl. 1909, Bd. 27, p. 89 et 463.
- Ovarian secretion and tumor incidence.
Science 1928, 605.
- LOEB (L.) et KOUNTZ (W.-B.). — The effect of follicular extract on the organs in the Guinea pig and the interaction between the follicular substances and substances given of by the corpus luteum.
The Amer. Journ. of Physiol. 1928, p. 283.
- LOEWE (S.) et LANGE (F.). — Der Gehalt des Frauenharnes and Brunsterzeugenden Stoffen in Abhängigkeit vom ovariellen Zyklus.
Klinische Woch. 1926, N° 23, p. 1038.

M

- MARRIAN (G.-F.). — The chemistry of oestrin. The chemical nature of cristalline preparations.
Bioch. Journ. 1930, vol. 24, p. 435 et 1021.
- MARRIAN et PARKES. — The assay of oestrin.
Journ. Phys. 1929, t. 67.
- MEYER (R.) et ALLEN (W.-M.). — The alteration of the characteristic effects of oestrin by extracts of corpus luteum containing progesterone.
Anat. Record (Am. Assoc. Anat.), mars 1933.
- MORICARD (R.). — La proliférine sexuelle femelle.
Thèse de Paris 1934.

P

- PAPANICOLAOU. — A specific inhibitory hormone of the corpus luteum.
Journ. Amer. Med. Assoc. 1926, p. 86.
- PARKES (A.-S.). — On the synergism between oestrin and oxytocin.
Journ. of Physiol. 1930, N° 4, p. 463.

- PARKES (A.-S.). — The function of the corpus luteum IV. The relation of oestrin to the luteal phase of the oestrous cycle.
Proc. of the Royal Soc. 1930, vol. 107, p. 188.
- PARKES (A.-S.) et BELLERBY (C.-W.). — Studies on the internal secretions of the ovary II. The effects of injection of the oestrus producing hormone during pregnancy.
Journ. of Physiol. 1926, vol. 62, p. 145.
- Studies on the internal secretions of the ovary V. The oestrus-inhibiting function of the corpus luteum.
Journ. of Physiol. 1927, vol. 64, p. 233.

R

- RAYNAUD (R.). — Les auto-greffes de muqueuse vaginale chez le Cobaye; leur sensibilité à la folliculine.
C.R. Soc. Biol. 1930, t. 104, p. 284.
- REYNOLDS (S.) et ALLEN (W.-M.). — The effects of progestin-containing extracts of corpora lutea on uterine motility in the unanesthetized Rabbit with observations on pseudo pregnancy.
The Amer. Journ. of Physiol. 1932, vol. 102.
- ROBSON (J.-M.). — The effects of certain tissue extracts on pregnancy.
Proc. of the Physiol. Soc., 10 juin 1933.

S

- SAIKI. — Relation of the hypophysis and ovaries to experimentally induced uterine bleeding in monkeys.
The Amer. Journ. of Phys., mars 1932, vol. 100, p. 8.
- SCHRODER. — Weibliche Genitalorgane.
In Handbruch der Mikro. anat. des Menschen. 1930.
- SCHUSCHANIA. — Ergebnisse von Mengenbestimmungen der Sexualhormons.
Zentralbl. f. Gynäk. 1930, N° 31.
- SIMONNET. — Contribution à l'étude de la sécrétion interne de l'ovaire.
Thèse vétér. Paris 1927, N° 80.

- SMITH (M.). — On the interruption on pregnancy in the Rat by injection of ovarian follicular extract.
Bull. Johns. Hopkins Hosp. 1926, t. 39, N° 203.
- SNOO (DE). — Chorionepitheliom der Tuber Hormone Bildung von Trophoblasten.
Zentralbl. f. Gynäk. 1928, t. 112, p. 2703.
- STOCKARD et PAPANICOLAOU. — The existence of a typical oestrous cycle in the Guinea pig with a study of its histological and physiological changes.
Amer. Journ. Anat. 1917, t. 2, p. 225.

V

- VIGNES. — La théorie anaphylactique de la menstruation.
Presse Médicale 1926, N° 8, p. 119.

W

- WALDSTEIN (E.). — Frühkastration in der Schwangerschaft zur Genese des Ovarialhormones.
Zentralbl. für Gynäk. 1929, p. 1305.
- WATRIN (M.). — Etude histochimique et biologique du corps jaune de la Femme.
Arch. Inter. de Médec. Exper. 1924, vol. 1, p. 97.
- WATRIN (M.) et BRABANT (H.). — Considérations sur quelques problèmes de physiologie utéro-ovarienne.
Arch. de Biol. 1934, t. 45, p. 155.
- WIESNER. — *Nature* 1928.

Z

- ZONDEK (B.). — Ovarial Hormon und seine klinische Anwendung.
Klin. Woch. 1926, 1218.
- Die Hormone des Ovariums und Hypophysenvorderlappens.
Berlin, Julius Springer 1931.
- ZONDEK (B.) et ASCHHEIM (S.). — Experimentelle Untersuchungen über die Funktion und das Hormon des Ovariums.
Archiv. Gynäk. 1925, t. 128, p. 250.

ZONDEK (B.) et ASCHHEIM (S.). — Zur Funktion des Ovariums.

I. — Die Lokalization der Hormone in menschlichen Ovarium.

II. — Die funktionelle Bedeutung der interstitillen Zellen.

III. — Die Entstehung des Follikelsaftes.

Klin. Woch. 1926, S-I, 400-404.

— Ei und Hormon.

Klin. Woch. 1927, 6, p. 1321.

ZUNZ (E.). — Les antagonistes.

1^{er} Congrès Fr. de Thérap., Paris, 1933.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
--------------------	----

PREMIERE PARTIE

RAPPEL DE PHYSIOLOGIE OVARIENNE. — POSITION DU PROBLEME	15
--	----

Chapitre I. — LES HORMONES OVARIENNES	17
1. — <i>Généralités</i>	17
2. — <i>La phase folliculaire</i>	19
3. — <i>La phase lutéinique</i>	22
4. — <i>La folliculine</i>	25
5. — <i>La progestine</i>	29

Chapitre II. — LA CHIMIE DES HORMONES ŒSTROGÈNES...	35
1. — <i>Généralités</i>	35
2. — <i>Les hormones œstrogènes de la Femme</i>	38
3. — <i>Les hormones œstrogènes de la Jument</i>	42
4. — <i>L'étalon international de follicu- line cristallisée</i>	43
5. — <i>Propriétés œstrogènes et consti- tution chimique</i>	47

Chapitre III. — LE PROBLÈME DE L'ANTAGONISME FONCTION- NEL ENTRE LES DEUX HORMONES OVARIEN- NES	51
---	----

1. — <i>L'évolution des idées : unicisme et dualisme</i>	52
2. — <i>L'antagonisme hormonal</i>	56
a) fonction anti-œstrale ...	56
b) avortement folliculinique	59
3. — <i>Position du problème</i>	62

DEUXIEME PARTIE

RECHERCHES ORIGINALES	63
Généralités. — Principes de nos expériences.....	65
Chapitre I. — L'ANTAGONISME HORMONAL OBJECTIVÉ CHEZ LE COBAYE PAR LE TEST DU DÉCIDUOME PROVOQUÉ DE LOEB	67
1. — <i>Les réactions de la muqueuse utérine chez les animaux té- moins</i>	69
2. — <i>Les réactions de la muqueuse utérine chez les animaux folli- culinisés</i>	73
a) 5 jours après la mise-bas.	73
b) à partir du jour de la mi- se-bas	76
3. — <i>Les réactions de la muqueuse utérine chez les animaux qui ont subi l'ablation des corps jaunes</i>	82
4. — <i>Les réactions de la muqueuse utérine chez les animaux qui ont subi l'ablation des corps jaunes et reçu une certaine do- se de folliculine</i>	83
5. — <i>Les réactions de la muqueuse utérine chez les animaux folli- culinisés avant la mise-bas...</i>	85
6. — <i>Conclusions</i>	90
Chapitre II. — L'ANTAGONISME HORMONAL OBJECTIVÉ CHEZ LA LAPINE PAR LE TEST DE LA DENTELLE DE BOUIN ET ANCEL	93

1. — <i>Les modifications utérines chez la Lapine folliculinisée dès le début de la phase lutéinique..</i>	95
2. — <i>Les modifications utérines chez la Lapine folliculinisée au 5° jour de la phase lutéinique...</i>	103
3. — <i>Les modifications utérines chez la Lapine castrée et folliculinisée au 5° jour de la phase lutéinique</i>	104
4. — <i>Les modifications utérines chez la Lapine folliculinisée en dehors de la phase lutéinique..</i>	105
5. — <i>Les modifications utérines chez la Lapine folliculinisée au déclín de la phase lutéinique...</i>	106
6. — <i>Conclusions</i>	108
Chapitre III. — L'AVORTEMENT FOLLICULINIQUE	111
1. — <i>Principe de la technique</i>	112
2. — <i>Injectíons de folliculine au 5° et 6° jours de la gestation</i>	113
3. — <i>Injectíons de folliculine au 7° et 8° jours de la gestation</i>	115
4. — <i>Injectíons de folliculine au 12° et 13° jours de la gestation..</i>	116
5. — <i>Injectíons de folliculine au 14° et 15° jours de la gestation..</i>	117
6. — <i>Injectíons de folliculine au 18° et 19° jours de la gestation..</i>	118
7. — <i>Injectíons de folliculine au 22° et 23° jours de la gestation..</i>	119
8. — <i>Conclusions</i>	122

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION DES RESULTATS ET CONCLUSIONS.....	127
DISCUSSION DES FAITS ET SYNTHÈSE DES RÉSULTATS	131
1. — <i>L'antagonisme en général</i>	131
2. — <i>L'action anti-œstrale du corps jaune</i>	133

3. — <i>L'action anti-lutéinique de la folliculine</i>	137
4. — <i>L'avortement folliculinique</i>	141
5. — <i>La menstruation</i>	145
<i>Conclusions générales</i>	151
 BIBLIOGRAPHIE	 155

Vu : *Le Doyen,*
E. LEBLANC.

Vu : *Le Président de Thèse,*
R. COURRIER.

PERMIS D'IMPRIMER :

Alger, le 20 Juin 1934.

Le Recteur,
E. HARDY.

